



(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 818 448 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
14.01.1998 Patentblatt 1998/03

(51) Int. Cl.⁶: C07D 215/20, C07D 221/04,
A61K 31/435

(21) Anmeldenummer: 97110275.1

(22) Anmeldetag: 24.06.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
LT LV RO SI

(30) Priorität: 08.07.1996 DE 19627419
24.02.1997 DE 19707199

(71) Anmelder: BAYER AG
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:
• Schmidt, Gunter, Dr.
42115 Wuppertal (DE)
• Brandes, Arndt, Dr.
42115 Wuppertal (DE)
• Angerbauer, Rolf, Dr.
Higashinada-ku, Kobe-shi (JP)
• Lögers, Michael, Dr.
42327 Wuppertal (DE)

- Müller-Gliemann, Matthias, Dr.
42719 Solingen (DE)
- Schmeck, Carsten, Dr.
42113 Wuppertal (DE)
- Bremm, Klaus-Dieter, Dr.
45661 Recklinghausen (DE)
- Bischoff, Hilmar, Dr.
42113 Wuppertal (DE)
- Schmidt, Delf, Dr.
42113 Wuppertal (DE)
- Schuhmacher, Joachim, Dr.
42113 Wuppertal (DE)
- Giera, Henry, Dr.
51429 Bergisch Gladbach (DE)
- Paulsen, Holger, Dr.
42115 Wuppertal (DE)
- Naab, Paul, Dr.
42287 Wuppertal (DE)
- Conrad, Michael, Dr.
42327 Wuppertal (DE)
- Stoltefuss, Jürgen
42781 Haan (DE)

(54) Cycloalkano-pyridine als CETP-Inhibitoren

(57) Die Cycloalkano-pyridine werden hergestellt, indem man entsprechende Cycloalkano-pyridin-aldehyde mit geeigneten metallorganischen Verbindungen oder Wittig- oder Grignard-Reagenzien umsetzt oder Verbindungen vom Typ Cycloalkano-pyridinalkohole mit geeigneten Bromverbindungen umsetzt, und gegebenenfalls die funktionellen Gruppen entsprechend variiert.

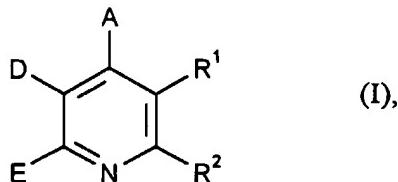
Die Cycloalkano-pyridine eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in Arzneimitteln zur Behandlung von Hyperlipoproteinaemia und Arteriosklerose.

EP 0 818 448 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Cycloalkano-pyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

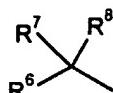
- 5 Aus der Publikation US-5 169 857-A2 sind 7-(polysubstituierte Pyridyl)-6-heptenoate zur Behandlung der Arteriosklerose, Lipoproteinaemia und Hyperproteinaemia bekannt. Außerdem wird die Herstellung von 7-(4-Aryl-3-pyridyl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoate in der Publikation EP-325 130-A2 beschrieben. Ferner ist die Verbindung 5(6H)-Quinolone,3-benzyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-phenyl, aus der Publikation Khim. Geterotsikl. Soedin. (1967), (6), 1118-1120 bekannt.
- 10 Die vorliegende Erfindung betrifft Cycloalkano-pyridine der allgemeinen Formel (I).



20

in welcher

- A für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxylalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^3R^4$ substituiert ist, worin
- 25 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- D für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Phenyl, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder
- 35 für einen Rest der Formel R^5-L- ,

oder $R^9-T-V-X-$

- 45 steht, worin
- R⁵, R⁶ und R⁹ unabhängig voneinander Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
- 50 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, wobei die Cyclen, gegebenenfalls, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch Aryl oder Trifluormethyl substituiertes Aryl mit jeweils 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen, gegebenenfalls benzokondensierten, aromatischen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind,

EP 0 818 448 A1

und/oder durch eine Gruppe der Formel -OR¹⁰, -SR¹¹, -SO₂R¹² oder -NR¹³R¹⁴ substituiert sind, worin

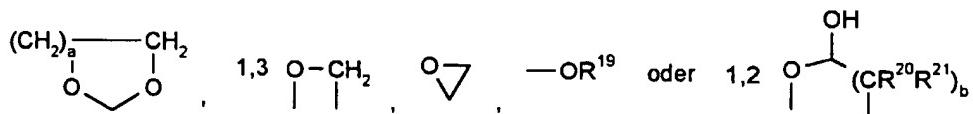
- 5 R¹⁰, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- 10 R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben, oder
- 15 R⁵ und/oder R⁶ einen Rest der Formel



- 20 bedeuten,
- 25 R⁷ Wasserstoff oder Halogen bedeutet, und
- 30 R⁸ Wasserstoff Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet, worin
- 35 R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ und R⁴ haben, oder
- 40 R⁷ und R⁸ gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷ bilden, worin
- 45 R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 50 L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,
- 55 T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
- 45 T oder X eine Bindung bedeutet,
- 50 V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine -NR¹⁸-Gruppe steht, worin
- 55 R¹⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
- E für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

EP 0 818 448 A1

R¹ und R² gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder durch einen Rest der Formel



10 substituiert sein muß,
worin

a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

15 R¹⁹ Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiert sein kann,
und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR²² substituiert ist,
worin

25 R²² geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
oder

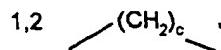
30 R¹⁹ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und 9 Fluoratomen bedeutet,

35 R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

R²⁰ und R²¹ gemeinsam einen 3 bis 6-gliedrigen Carbocyclycus bilden,

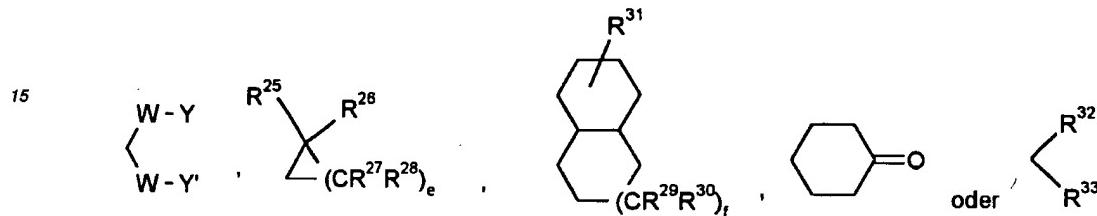
40 und, gegebenenfalls auch geminal, die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls bis zu 6-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Hydroxy, Nitril, Halogen, Carboxyl, Nitro, Azido, Cyano, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl, Alkoxy oder Alkythio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy, Trifluormethyl, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Oxyacetyl oder Carboxyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,
45 und/oder die gebildeten Carbocyclen, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,
und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

50



55 -SO₂-C₆H₅, -(CO)_d-NR²³R²⁴ oder =O
substituiert sind,
worin

- c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,
- d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- 5 R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Phenyl oder Nitro substituiert ist,
- 10 und/oder die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel



- substituiert sind,
worin
- 25 W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,
- Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 6-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylenkette bilden,
- 30 e eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,
- f eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
- 35 R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder
- 40 R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,
oder
- R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam einen Rest der Formel
- 45
- $$\begin{array}{c} \text{W} - \text{CH}_2 \\ | \\ \text{W} - (\text{CH}_2)_g \end{array}$$
- 50 bilden,
worin
- W die oben angegebene Bedeutung hat,
- 55 g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,
- R³² und R³³ gemeinsam einen 3- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein Sauerstoff-

EP 0 818 448 A1

oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel SO, SO₂ oder -NR³⁴ enthält,
worin

- 5 R³⁴ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
und deren Salze und N-Oxide, mit Ausnahme von 5(6H)-Quinolone, 3-benzoyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-phenyl.

Die erfindungsgemäßen Alkanopyridine können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier

- 10 Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, 15 Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie 20 beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylen diamin oder 2-Phenylethylamin.

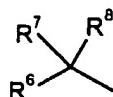
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren sowie deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der 25 Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Heterocyclus, gegebenenfalls benzokondensiert, steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Indolyl, Isochinolyl, Chinolyl, 30 Benzo[b]thiophen, Benzo[b]furanyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Chinolyl, Furyl, Pyridyl und Thienyl.

Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

- 35 A für Naphthyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Amino, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

- 40 D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder für einen Rest der Formel
R⁵—L—,



- 50 oder R⁹—T—V—X—
steht,
worin

- 55 R⁵, R⁶ und R⁹ unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrrolidinyl, Indolyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzothiazolyl, Phenoxathiin-2-yl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten, wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Car-

boxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylothio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzoxathiazolyl, oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Phenyl substituiert sind, und/oder durch eine Gruppe der Formel -OR¹⁰, -SR¹¹ oder -SO₂R¹² substituiert sind, worin

5

R¹⁰, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

10

oder

R⁵ und/oder R⁶ einen Rest der Formel

15



20

bedeuten,

R⁷ Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet, und

25

R⁸ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit bis zu jeweils 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet, worin

30

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

35

R⁷ und R⁸ gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷ bilden, worin

R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

40

L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

45

T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

T oder X eine Bindung bedeutet,

50

V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Gruppe der Formel -NR¹⁸- steht, worin

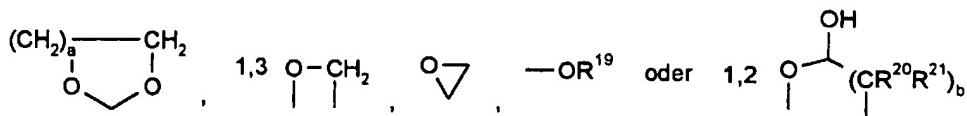
R¹⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

55

E für Cyclopropyl, -butyl, -pentyl, -hexyl oder -heptyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, -butyl, -hexyl, -pentyl, -heptyl oder durch Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch

Fluor, Chlor oder Trifluormethyl substituiert ist,

5 R¹ und R² gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,
die durch eine Carboxylgruppe und/oder durch einen Rest der Formel



substituiert sein muß,
worin

15 a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

20 R¹⁹ Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit
bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis
zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor,
Brom, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl
substituiert sein kann,
und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR²² substituiert ist,
worin

25 R²² geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
oder

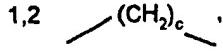
30 R¹⁹ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das
gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist,
oder
geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

35 R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

R²⁰ und R²¹ gemeinsam einen Cyclpropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylring bilden,

40 und die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal,
durch Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,
Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl, Alkoxy
oder Alkythio mit jeweils bis ca. 5 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen
substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy,

45 Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Oxyacyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl
und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert
sein kann,
und/oder die gebildeten Carbocyclen, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Phenyl,
Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom,
50 Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,
und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



-SO₂-C₆H₅, -(CO)_d-NR²³R²⁴ oder =O

substituiert sind,
worin

5 c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

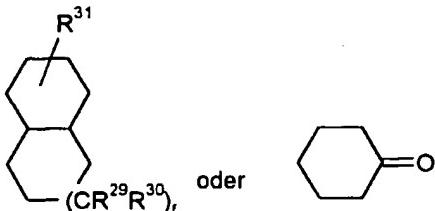
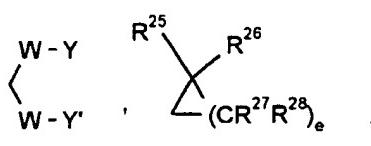
d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

10 R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder Trifluormethyl substituiert ist,

und/oder die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel

15

20



substituiert sind,
25 worin

W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

30 Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylkette bilden,

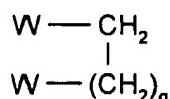
e eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

f eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

35 R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

40 R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden oder

45 R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



50

bilden,
worin

55 W die oben angegebene Bedeutung hat,

g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,
und deren Salze und N-Oxide mit Ausnahme von 5(6H)-Quinolone, 3-benzoyl-

7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-phenyl.

Besonders bevorzugt sind erfundungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

- 5 A für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- 10 D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, oder
für einen Rest der Formel
 R^5-L- ,

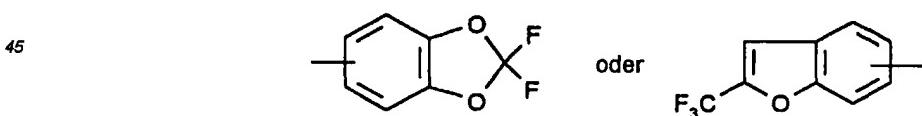


20 oder $R^9-T-V-X-$
steht,
worin

25 R^5 , R^6 und R^9 unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder
Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Phenoxathiin-2-yl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten, wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzothiazolyl, Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Phenyl substituiert sind
und/oder durch eine Gruppe der Formel $-OR^{10}$, $-SR^{11}$ oder $-SO_2R^{12}$ substituiert sind,
worin

35 R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder

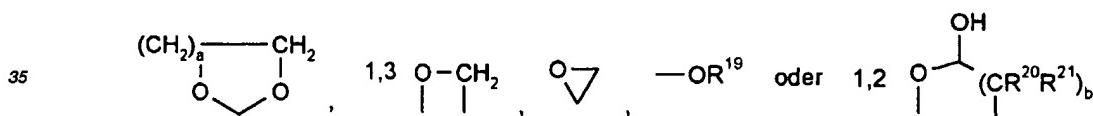
40 R^5 und/oder R^6 einen Rest der Formel



50 bedeuten,
R⁷ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
und
55 R⁸ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-NR^{15}R^{16}$ bedeutet,
worin

EP 0 818 448 A1

- R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder
- 5 R⁷ und R⁸ gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷ bilden,
worin
- R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10 L eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,
- T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder
- 15 T oder X eine Bindung bedeutet,
- 20 V für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Gruppe der Formel -NR¹⁸ steht,
worin
- R¹⁸ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 25 E für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist, oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,
- 30 R¹ und R² gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden,
die durch eine Carbonylgruppe und/oder einen Rest der Formel



- 40 substituiert sein muß,
worin
- a und b gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,
- R¹⁹ Wasserstoff Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,
- 45 50 und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR²² substituiert ist,
worin
- R²² geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
oder
- 55 R¹⁹ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist,
oder

EP 0 818 448 A1

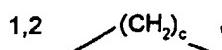
geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5 R²⁰ und R²¹ gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

R²⁰ und R²¹ gemeinsam einen Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylring bilden,

10 und die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal,
durch Fluor, Hydroxyl, Trifluormethyl, Carboxyl, Azido, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,
Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl, Alkoxy
oder Alkythio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy,
15 Trifluormethyl, Benzoyl, Methoxy, Oxyacetyl und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom,
Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,
und/oder die gebildeten Carbocyclen, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden, durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind,
und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

20



25

-SO₂-C₆H₅, -(CO)_d-NR²³R²⁴ oder =O
substituiert sind,
worin

30

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

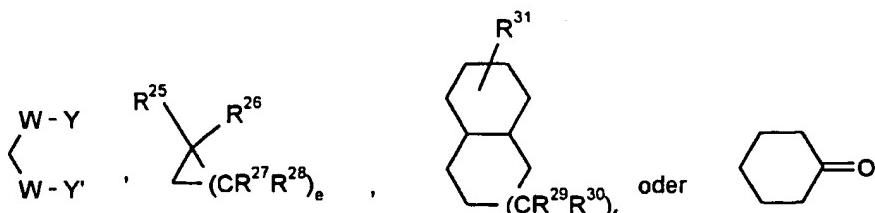
35

R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

und/oder die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel

40

45



50 substituiert sind,
worin

W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

55 Y und Y'

gemeinsam eine 2- bis 6-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylenkette bilden,

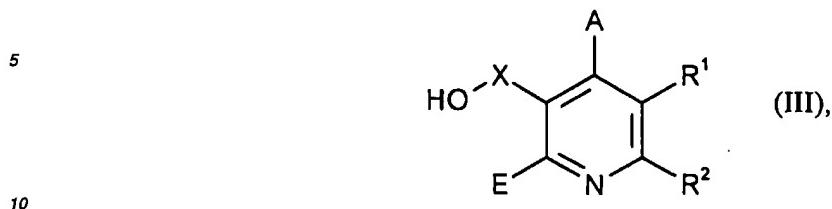
e

eine Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,

EP 0 818 448 A1

- f eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
- R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder
- R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bilden,
oder
- R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam einen Rest der Formel
- 15
$$\begin{array}{c} W - \text{CH}_2 \\ | \\ W - (\text{CH}_2)_g \end{array}$$
- 20 bilden,
worin
- W die oben angegebene Bedeutung hat,
- 25 g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,
und deren Salze und N-Oxide, mit Ausnahme von 5(6H)-Quinolone, 3-benzoyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-phenyl.
- Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), in welchen
30 A für 4-Fluor-Phenyl steht.
- Ebenso solche Verbindungen, in denen
- 35 E für Isopropyl oder Cyclopentyl steht.
- Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 40 [A] im Fall D ≠ Aryl, in Verbindungen der allgemeinen Formel (II)
- 45
$$\begin{array}{c} \text{OHC} \quad \text{A} \\ \parallel \quad / \\ \text{E} \quad \text{R}^1 \\ | \quad \backslash \\ \text{N} \quad \text{R}^2 \end{array} \quad (\text{II}),$$
- 50 in welcher
- A, E, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
55 mit metallorganischen Reagenzien im Sinne einer Grignard-, Wittig- oder Li-organische-Reaktion den Substituenten D in inerten Lösemitteln synthetisiert,
oder im Fall, daß D für den Rest der Formel R⁹-T-V-X steht, in welcher V ein Sauerstoffatom bedeutet,

[B] entweder Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



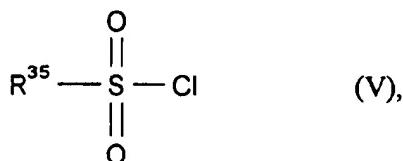
in welcher
15 A, E, X, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



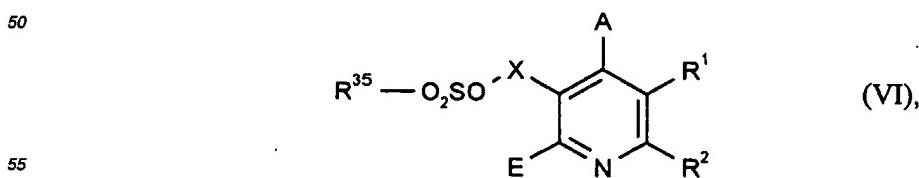
in welcher
25 R^9 und T die oben angegebene Bedeutung haben
und
Z für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht,

30 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder Hilfsstoffs umsetzt,
oder

35 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (III) zunächst durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher
45 R^{35} für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,
in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

A, E, X, R¹, R² und R³⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

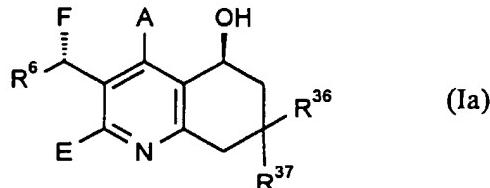


in welcher

R⁹, T und V die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet,
oder

[D] im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



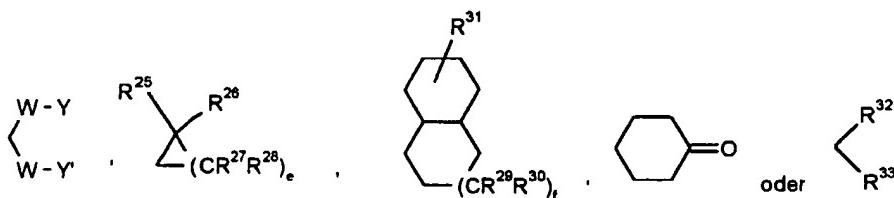
in welcher

30 A und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

R³⁶ und R³⁷ gleich oder verschieden sind und
für Trifluormethyl, Halogen, Nitro, Azido, Cyano, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 7
Kohlenstoffatomen stehen, oder

35 für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxykarbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, oder
für Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls durch
Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind, oder

40 R³⁶ und R³⁷ für einen der oben aufgeführten spiro-verknüpften Reste der Formel

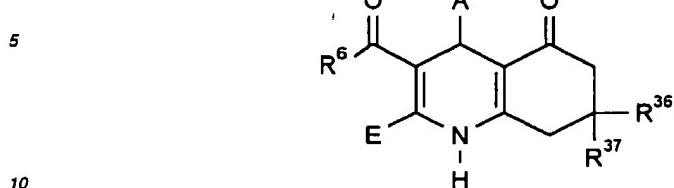


stehen,

55 worin

W, Y, Y', R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, e, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³² und R³³ die oben angegebene Bedeutung haben,

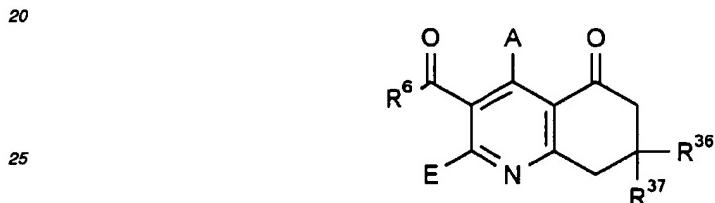
Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



(VIII)

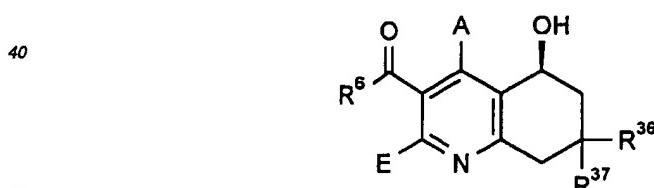
in welcher

15 R^6, R^{36}, R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,
zunächst zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



(IX)

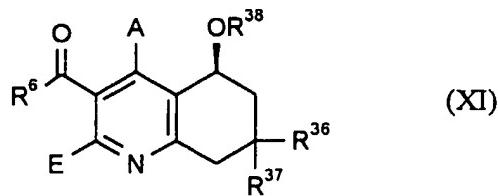
30 in welcher
 R^6, R^{36}, R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,
oxidiert,
35 diese in einem nächsten Schritt durch eine asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



(X)

in welcher
50 R^6, R^{36}, R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,
umsetzt,
diese dann durch die Einführung einer Hydroxyschutzgruppe in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

55



5

10

in welcher

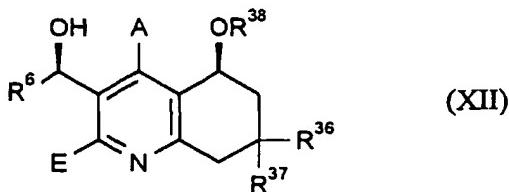
R^6 , R^{36} , R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{38} für eine Hydroxyschutzgruppe, vorzugsweise für einen Rest der Formel $-SiR^{39}R^{40}R^{41}$ steht,
worin

20

R^{39} , R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten,

überführt, aus diesem in einem Folgeschritt durch diastereoselektive Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



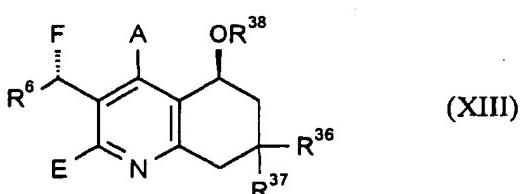
85

in welcher

B^6 B^{36} B^{37} B^{38} A und E die oben angegebene Bedeutung haben

10

herstellt, und anschließend durch Einführung des Fluorsubstituenten mit Fluorierungsreagentien, wie z.B. DAST und SF_4 -Derivaten die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



55

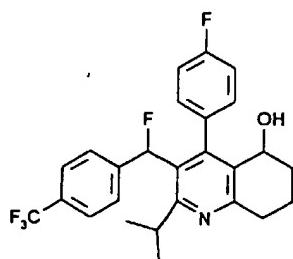
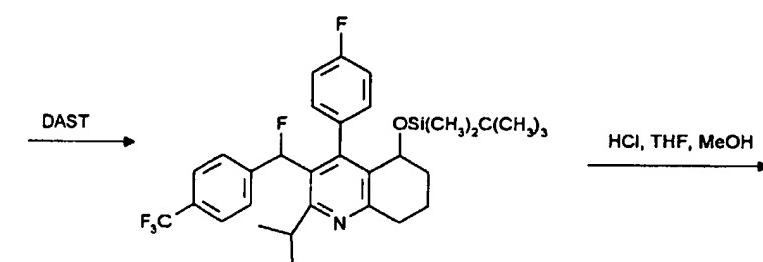
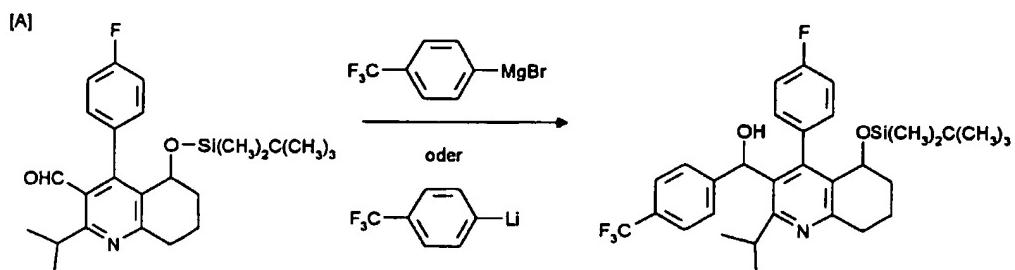
in welcher

$R^6, R^{36}, R^{37}, R^{38}, A$ und E die oben angegebene Bedeutung haben.

herstellt,
und anschließend die Hydroxyschutzgruppe nach üblichen Methoden abspaltet,
und gegebenenfalls die unter D, E und/oder R¹ und R² aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden variiert
oder einführt.

5

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

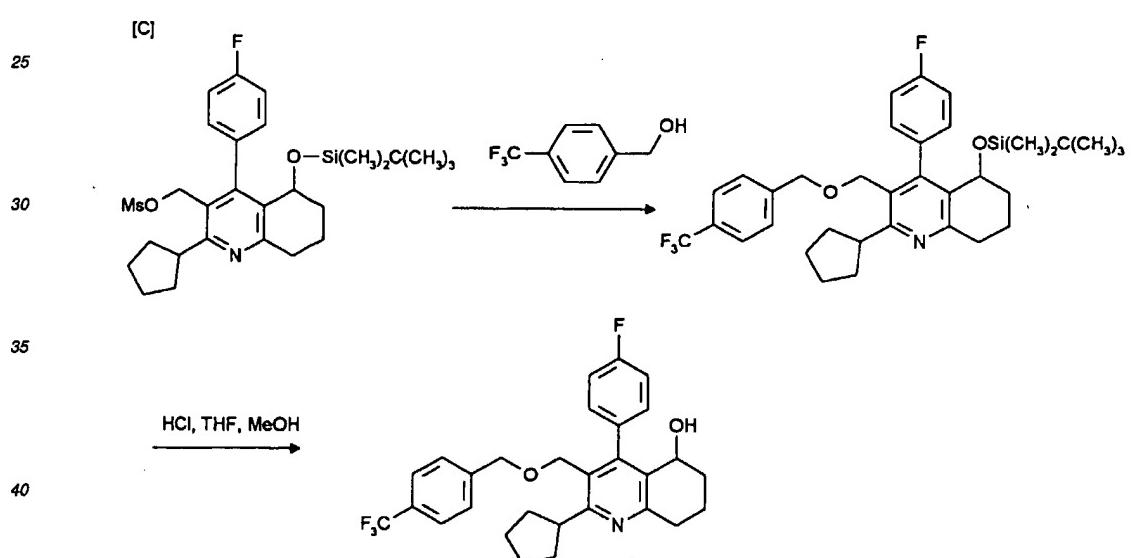
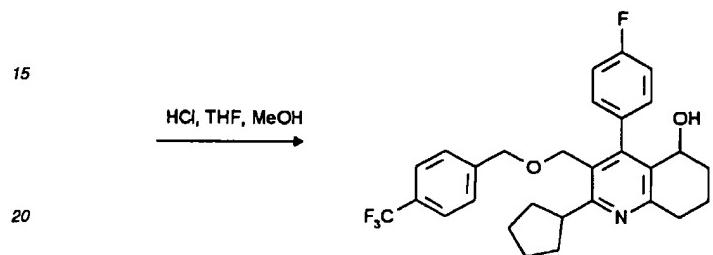
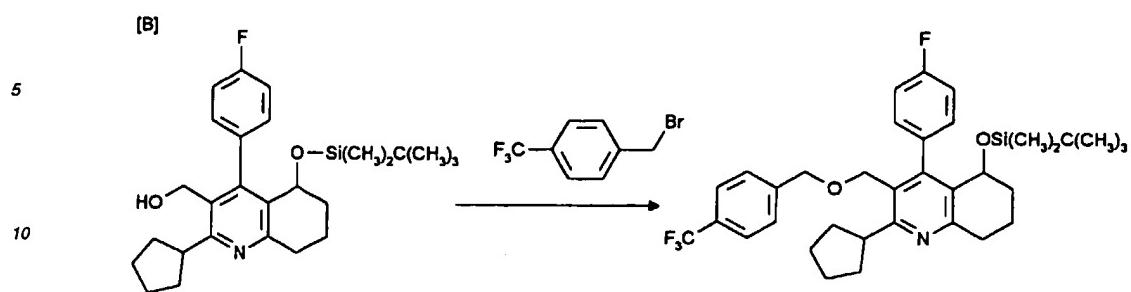


40

45

50

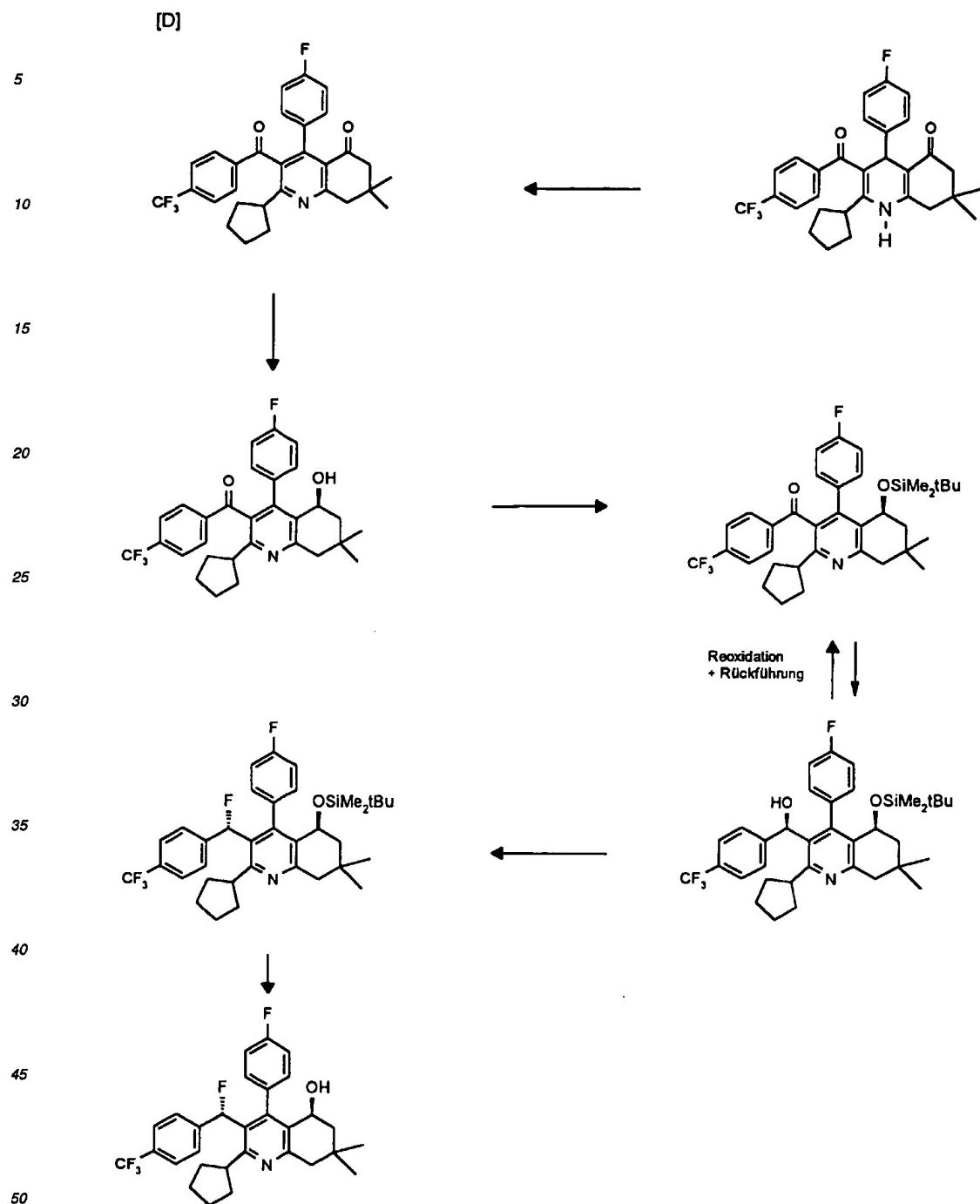
55



Ms = Mesylat

50

55



Als Lösemittel für alle Verfahren eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Aceto-

nitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert. Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird N-Butyllithium, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

Für die Verfahren [B] und [C] eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalcarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt wird Natriumhydrid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als metallorganische Reagenzien eignen sich beispielsweise Systeme wie Mg/Brombenzotrifluorid und p-Trifluormethylphenyllithium.

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inertem Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-boranat, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAH, 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH₄, besonders bevorzugt bei -78°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Hydrierung erfolgt nach üblichen Methoden mit Wasserstoff in Anwesenheit von Edelmetalkatalysatoren, wie beispielsweise Pd/C, Pt/C oder Raney-Nickel in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Propanol, in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C, bei Normaldruck oder Überdruck.

Bevorzugt wird das Verfahren im Fall [A] zunächst mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II), in welcher der Carbocyclus R¹/R² zunächst nur durch eine Gruppe -OSiR¹R^{II}R^{III} substituiert ist, worin R¹, R^{II} und R^{III} gleich oder verschieden sind und Phenyl oder geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, durchgeführt und nach Abspaltung der Schutzgruppe der oben unter R¹⁹/R²⁰ angegebene Substituent nach üblichen Methoden einführt.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und THF, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, und Normaldruck. In besonderen Fällen wird die Abspaltung der Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF bevorzugt.

Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe aus der Reihe: Trimethylsilyl, Triisopropylsilyl, tert. Butyl-dimethylsilyl, Benzyl, Benzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzyl, tert. Butyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl, Tetrahydropyranyl, Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl, Benzoyl, 4-Methylbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Fluorbenzoyl, 4-Chlorbenzoyl oder 4-Methoxybenzoyl. Bevorzugt sind Tetrahydropyranyl, tert. Butyldimethylsilyl und Triisopropylsilyl. Besonders bevorzugt ist tert. Butyldimethylsilyl.

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether, Diisopropylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Als Oxidationsmittel zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) eignen sich beispielsweise Salpetersäure, Cer(IV)-ammoniumnitrat, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon, Pyridiniumchlorochromat (PCC), Pyridiniumchlorochromat auf basischem Aluminiumoxid, Osmiumtetroxid und Mangandioxid. Bevorzugt sind Mangandioxid und Salpetersäure.

Die Oxidation erfolgt in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffe und Wasser. Bevorzugt sind Dichlormethan und Wasser.

Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol bis 5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII), eingesetzt.

EP 0 818 448 A1

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -50°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Es ist aber auch möglich, die Oxidation bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

5 Die asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (X) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether oder Toluol, vorzugsweise Tetrahydrofuran und Toluol.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen mit enantiomerenreinen 1R,2S-Amino-indanol und Borankomplexen wie $\text{BH}_3 \times \text{THF}$, $\text{BH}_3 \times \text{DMS}$ und $\text{BH}_3 \times (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NC}_6\text{H}_5$. Bevorzugt ist das System Borandiethylanilin / 1R,2S-Amino-indanol.

10 Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -78°C bis +50°C, bevorzugt von 0°C bis 30°C.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

15 Die Einführung der Hydroxyschutzgruppe erfolgt in einem der oben aufgeführten Kohlenwasserstoffe, Dimethylformamid oder THF, vorzugsweise in Toluol in Anwesenheit von Lutidin in einem Temperaturbereich von -20°C bis +50°C, vorzugsweise von -5°C bis Raumtemperatur und Normaldruck.

Reagenzien zur Einführung der Silylschutzgruppe sind im allgemeinen tert.-Butyldimethylsilylchlorid oder tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat. Bevorzugt ist tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat.

20 Die Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) verläuft in einem der oben aufgeführten Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Toluol.

Die Reduktion zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) wird im allgemeinen mit üblichen Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inertnen Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-boranat, Diisobutylaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat durchgeführt.

25 Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -20°C bis +110°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

30 35 Bei der Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) bleiben in der Mutterlauge geringe Reste des falschen Diastereomeren. Diese Reste können mit gängigen Oxidationsmitteln wie z.B. Pyridiniumchlorochromat (PCC) oder aktiviertem Braunstein, insbesondere mit aktiviertem Braunstein zu geschütztem (XI) reoxidiert werden und somit dem Synthesezyklus ohne Ausbeuteverlust zugeführt werden.

Die Einführung des Fluorsubstituenten erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Kohlenwasserstoffe oder Methylchlorid, vorzugsweise in Toluol und unter Schutzgasatmosphäre.

40 Unter SF_4 -Derivaten werden im allgemeinen Diethylaminoschwefeltrifluorid oder 2,2'-Bisfluorsubstituierte Amine wie beispielsweise Diethyl-1,2,3,3,3-hexafluorpropylamin hergestellt.

45 Die Reaktion verläuft im allgemeinen bei einer Temperatur von -78°C bis 100°C, bevorzugt im Falle des Dimethylaminoschwefeltrifluorid bei -78°C bis RT und im Falle des Diethyl-1,2,3,3,3-hexafluorpropylamins bei Raumtemperatur bis 80°C.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und THF, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, und Normaldruck. In besonderen Fällen wird die Abspaltung der Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF bei Raumtemperatur bevorzugt.

50 55 Als Derivatisierungen seien beispielhaft folgende Reaktionstypen genannt:

Oxidationen, Reduktionen, Hydrierungen, Halogenierung, Wittig/Grignard-Reaktionen und Amidierungen/Sulfamidierungen.

Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.Butyllithium oder

Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt wird N-Butyllithium, Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid eingesetzt.

Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide

oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt wird Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich für die einzelnen Reaktionsschritte auch Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder tert.Butanol. Bevorzugt ist tert.Butanol.

Gegebenenfalls ist es nötig, einige Reaktionsschritte unter Schutzgasatmosphäre durchzuführen.

Die Halogenierungen erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffen, wobei Methylchlorid bevorzugt ist.

Als Halogenierungsmittel eignen sich beispielsweise Diethylamino-Schwefeltrifluorid (DAST), Morpholino-Schwefeltrifluorid oder SOCl_2 .

Die Halogenierung verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Halogenierungsmittels sowie Lösemittel.

Die Halogenierung verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich, bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind neu und können hergestellt werden, indem man durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)

20



25

in welcher

E die oben angegebene Bedeutung hat

30

und

R^{42} für C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder Aryl (D = Aryl) steht,

35

mit Aldehyden der allgemeinen Formel (XV)



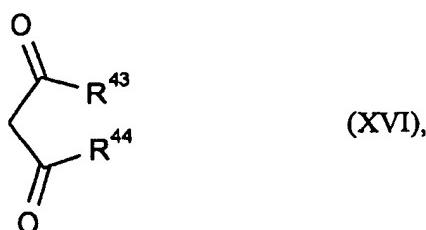
40 in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

und Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI)

45

50



55

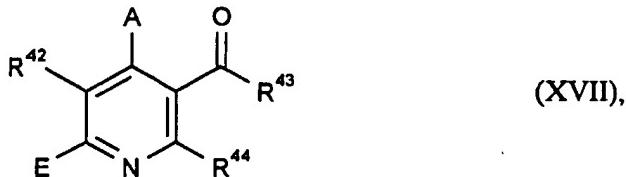
in welcher

R^{43} und R^{44} unter Einbezug einer Carbonylgruppe den oben angegebenen Bedeutungsumfang von R¹ und R²

umfassen,

die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII)

5



10

in welcher

15

A, E, R⁴², R⁴³ und R⁴⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (III) eine Reduktion, wie oben beschrieben, zur Hydroxymethylfunktion anschließt,

und in einem letzten Schritt die Alkoxy carbonylgruppe (R⁴²) durch eine Reduktions-Oxidations-Sequenz in eine Aldehydgruppe überführt.

Als Lösemittel eignen sich für die Oxidation Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Methylenchlorid.

Als Oxidationsmittel eignen sich beispielsweise Cer(IV)-ammoniumnitrat, 2,3-Di-chlor-5,6-dicyan-benzochinon, Pyridiniumchlorochromat (PCC), Pyridiniumchlorochromat auf basischem Aluminiumoxid, Osmiumtetroxid und Mangandioxid. Bevorzugt sind Schwefeltetraoxid-Pyridinkomplex in DMSO/Methylenchlorid und Pyridiniumchlorochromat auf basischem Aluminiumoxid.

Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol bis 5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII), eingesetzt.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Es ist aber auch möglich, die Oxidation bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (V), (VII), (XIV), (XV) und (XVI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VI) und (XV) sind teilweise bekannt oder neu und können dann wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) und (X) sind als Species neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind neu und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formeln (XVa), (XVIII) und (XIX)

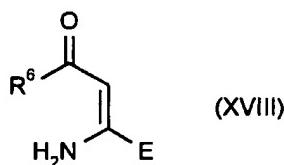
A-CHO

(XVa).

50

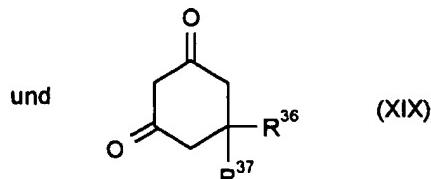
55

5



10

15



20

in welcher

A, E, R⁶, R³⁶ und R³⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

25

mit einer Säure umsetzt.

Als Lösemittel zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) eignen sich die oben aufgeführten Ether oder Alkohole. Bevorzugt ist Diisopropylether.

Als Säuren für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) eignen sich im allgemeinen organische Carbonsäuren und anorganische Säuren, wie beispielsweise Oxalsäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure und Trifluoressigsäure. Bevorzugt ist Trifluoressigsäure.

Die Säure wird im allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt 1 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX) eingesetzt.

Die Reaktion wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich die Reaktion bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen bei der Rückflußtemperatur des jeweiligen Lösemittels.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XV) und (XIX) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII) sind neu und können hergestellt werden, indem man zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XX)



in welcher

45

E die oben angegebene Bedeutung hat

und

50 R⁴⁵ für C₁-C₄-Alkyl steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI)

55



in welcher

R⁶ die oben angegebene Bedeutung hat,

- 5 in einem Lösemittel in Anwesenheit von 18-Krone-6-ether die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII)



10

in welcher

- 15 R⁶ und E die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt

und anschließend mit Ammoniumacetat in inerten Lösemitteln umsetzt.

Als Lösemittel für den ersten Schritt des Verfahrens eignen sich die oben aufgeführten Ether und Kohlenwasserstoffe, wobei Tetrahydrofuran bevorzugt ist.

Als Lösemittel für die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) eignen sich Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol. Bevorzugt ist Ethanol.

Alle Schritte des Verfahrens erfolgen bei der jeweiligen Rückflußtemperatur des entsprechenden Lösemittels und bei Normaldruck.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XX) und (XXI) sind teilweise bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) sind als Species partiell neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) haben ein nicht vorhersehbares pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) besitzen wertvolle, im Vergleich zum Stand der Technik überlegene, pharmakologische Eigenschaften, insbesondere sind sie hochwirksame Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und stimulieren den Reversen Cholesterintransport. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels. Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hypertriglyceridämien, Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden.

35 Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Stoffe wurde in folgendem Test bestimmt:

CETP-Inhibition-Testung

40

Gewinnung von CETP

CETP wird aus humanem Plasma durch Differential-Zentrifugation und Säulenchromatographie in partiell gereinigter Form gewonnen und zum Test verwendet. Dazu wird humanes Plasma mit NaBr auf eine Dichte von 1,21 g pro ml

45 eingestellt und 18 h bei 50.000 Upm bei 4°C zentrifugiert. Die Bodenfraktion ($d > 1,21$ g/ml) wird auf eine Sephadex®Phenyl-Sepharose 4B (Fa. Pharmacia) Säule aufgetragen, mit 0,15 M NaCl/0,001 M TrisHCl pH 7,4 gewaschen und anschließend mit dest. Wasser eluiert. Die CETP-aktiven Fraktionen werden gepoolt, gegen 50 mM NaAcetat pH 4,5 dialysiert und auf eine CM-Sepharose® (Fa. Pharmacia)-Säule aufgetragen. Mit einem linearen Gradienten (0-1 M NaCl) wird anschließend eluiert. Die gepoolten CETP-Fraktionen werden gegen 10 mM TrisHCl pH 7,4 dialysiert und 50 anschließend durch Chromatographie über eine Mono Q®-Säule (Fa. Pharmacia) weiter gereinigt.

Gewinnung von radioaktiv markiertem HDL

50 ml frisches humanes EDTA-Plasma wird mit NaBr auf eine Dichte von 1,12 eingestellt und bei 4°C im Ty 65-55 Rotor 18 h bei 50.000 Upm zentrifugiert. Die Oberphase wird zur Gewinnung von kaltem LDL verwendet. Die Unterphase wird gegen 3*4 l PDB-Puffer (10 mM Tris/HCl pH 7,4, 0,15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,02% NaN₃) dialysiert. Pro 10 ml Retentatvolumen wird anschließend 20 µl 3H-Cholesterin (Dupont NET-725; 1 -µC/µl gelöst in Ethanol l) hinzugesetzt und 72 h bei 37°C unter N₂ inkubiert.

Der Ansatz wird dann mit NaBr auf die Dichte 1,21 eingestellt und im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm bei 20°C zentrifugiert. Man gewinnt die Oberphase und reinigt die Lipoproteinfaktionen durch Gradientenzentrifugation. Dazu wird die isolierte, markierte Lipoproteinfaktion mit NaBr auf eine Dichte von 1,26 eingestellt. Je 4 ml dieser Lösung werden in Zentrifugenrührchen (SW 40-Rotor) mit 4 ml einer Lösung der Dichte 1,21 sowie 4,5 ml einer Lösung von 5 1.063 überschichtet (Dichtelösungen aus PDB-Puffer und NaBr) und anschließend 24 h bei 38.000 Upm und 20°C im SW 40-Rotor zentrifugiert. Die zwischen der Dichte 1,063 und 1,21 liegende, das markierte HDL enthaltende Zwischenschicht wird gegen 3*100 Volumen PDB-Puffer bei 4°C dialysiert.
Das Retentat enthält radioaktiv markiertes ^3H -CE-HDL, das auf ca. 5×10^6 cpm pro ml eingestellt zum Test verwendet wird.

10

CETP-Test

Zur Testung der CETP-Aktivität wird die Übertragung von ^3H -Cholesterolester von humanen HD-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.
15 Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA®-beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.
Im Testansatz werden 10 µl HDL- ^3H -Cholesterolester (~ 50.000 cpm) mit 10 µl Biotin-LDL (Fa. Amersham) in 50 mM Hepes / 0,15 M NaCl / 0,1% Rinderserumalbumin / 0,05% NaN₃ pH 7,4 mit 10 µl CETP (1 mg/ml) und 3 µl Lösung der zu prüfenden Substanz (in 10% DMSO / 1% RSA gelöst), für 18 h bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 200 µl der SPA-Streptavidin-Bead-Lösung (TRKQ 7005) zugesetzt, 1 h unter Schütteln weiter inkubiert und anschließend im Scintillationszähler gemessen. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit 10 µl Puffer, 10 µl CETP bei 4°C sowie 10 µl CETP bei 37°C.
Die in den Kontrollansätzen mit CETP bei 37°C übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist, wird als IC₅₀-Wert angegeben.
25 In der folgenden Tabelle A sind die IC₅₀-Werte (mol/l) für CETP-Inhibitoren angegeben:

Tabelle A

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ -Wert (mol/l)
76	6×10^{-9}
90	6×10^{-8}
195	$7,5 \times 10^{-7}$
237	8×10^{-7}
244	6×10^{-8}

Ex vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen

40

Syrische Goldhamster aus werkseigener Zucht werden nach 24-stündigem Fasten narkotisiert (0,8 mg/kg Atropin, 0,8 mg/kg Ketavet® s.c., 30' später 50 mg/kg Nembutal i.p.). Anschließend wird die V.jugularis freipräpariert und kanüliert. Die Testsubstanz wird in einem geeigneten Lösemittel (in der Regel Adalat-Placebolösung: 60 g Glycerin, 100 ml H₂O, ad 1000 ml PEG-400) gelöst und den Tieren über einen in die V.jugularis eingeführten PE-Katheter verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten das gleiche Volumen Lösungsmittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird die Vene abgebunden und die Wunde verschlossen.

Die Verabreichung der Testsubstanzen kann auch p.o. erfolgen, indem die Substanzen in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht werden. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz.

Nach verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Applikation - wird den Tieren durch Punktion des retro-orbitalen Venenplexus Blut entnommen (ca. 250 µl). Durch Inkubation bei 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird die CETP-Aktivität durch den modifizierten CETP-Test bestimmt. Es wird wie für den CETP-Test oben beschrieben die Übertragung von ^3H -Cholesterolester von HD-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

55 Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA®-beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

Der Testansatz wird wie unter "CETP-Test" beschrieben durchgeführt. Lediglich 10 µl CETP werden für die Testung der Serum durch 10 µl der entsprechenden Serumproben ersetzt. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit

Seren von unbehandelten Tieren.

Die in den Kontrollansätzen mit Kontrollseren übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist wird als ED₅₀-Wert angegeben.

5

Tabelle B

ED ₅₀ -Werte für ex vivo Aktivität		
Bsp.-Nr.	ED ₅₀	% Hemmung bei 30 mg/kg
115	< 30mg/kg	61,9
117	< 30mg/kg	86,0
170	< 30mg/kg	60,1
181	> 30mg/kg	46,4
184	< 30mg/kg	53,5

10

15

20 In vivo Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen

Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirkung auf Lipoproteine und Triglyceride wird syrischen Goldhamstern aus werkseigner Zucht Testsubstanz in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht. Zur Bestimmung der CETP-Aktivität wird vor Versuchsbeginn durch retro-orbitale Punktion Blut entnommen (ca. 250 µl). Anschließend werden die Testsubstanzen peroral mittels einer Schlundsonde verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird den Tieren das Futter entzogen und zu verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Substanzapplikation - durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen.

Durch Inkubation von 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 x g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden mit Hilfe modifizierter kommerziell erhältlicher Enzymtests bestimmt (Cholesterin enzymatisch 14366 Merck, Triglyceride 14364 Merck). Serum wird in geeigneter Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

100 µl Serum-Verdünnung werden mit 100 µl Testsubstanz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 492 nm mit einem automatischen Platten-Lesegerät bestimmt. Die in den Proben enthaltene Triglycerid- bzw. Cholesterinkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt.

Die Bestimmung des Gehaltes von HDL-Cholesterin wird nach Präzipitation der ApoB-haltigen Lipoproteine mittels eines Reagenziengemisch (Sigma 352-4 HDL Cholesterol Reagenz) nach Herstellerangaben durchgeführt.

40

Tabelle C

HDL-Anstieg bei in vivo-Versuchen		
Bsp.-Nr.	Dosis [mg/kg]	% HDL-Anstieg
76	2 x 3	+ 15,81
91	2 x 3	+ 12,58
209	2 x 3	+ 25,94
211	2 x 3	+ 7,54
237	2 x 3	+ 21,03

45

50

In vivo Wirksamkeit an transgenen hCETP-Mäusen

55

Transgenen Mäusen aus eigener Zucht (Dinchuck, Hart, González, Karmann, Schmidt, Wirak; BBA (1995), 1295, 301) wurden die zu prüfenden Substanzen im Futter verabreicht. Vor Versuchsbeginn wurde den Mäusen retroorbital Blut entnommen, um Cholesterin und Triglyceride im Serum zu bestimmen. Das Serum wurde wie oben für Hamster

beschrieben durch Inkubation bei 4°C über Nacht und anschließender Zentrifugation bei 6000 x g gewonnen. Nach einer Woche wurde den Mäusen wieder Blut entnommen, um Lipoproteine und Triglyceride zu bestimmen. Die Veränderung der gemessenen Parameter werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt.

5

Tabelle D

Bsp.-Nr.	HDL	LDL	Triglyceride
76 (400 ppm)	+ 31,25 %	- 15,3 %	- 11,7 %

10

Die Erfindung betrifft außerdem die Kombination von Cycloalkano-Pyridinen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidaemien, der Fettsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus. Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglitol, Emiglitate, MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendamistat, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q und Salbostatin.

15

Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglitol, Emiglitate oder Voglibose mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia).

20

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Cholesterin senkenden Vastatinen oder ApoB-senkenden Prinzipien kombiniert werden, um Dyslipidemien, kombinierte Hyperlipidemien, Hypercholesterolemien oder Hypertriglyceridemien zu behandeln.

Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention koronarer Herzkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar.

Vastatine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin. ApoB senkende Mittel sind zum Beispiel MTP-Inhibitoren.

25

Bevorzugt ist die Kombination von Cerivastatin oder ApoB-Inhibitoren mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia).

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreuen der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise intravenös, oral, parenteral oder perlingual, insbesondere oral.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Verwendete Abkürzungen:

50

Cy =	Cyclohexan
EE =	Essigester
PE =	Petrolether
THF =	Tetrahydrofuran
DAST =	Dimethylaminoschwefeltrifluorid
PTS =	para-Toluolsulfonsäure
PDC =	Pyridiniumdichromat
PE/EE =	Petrolether / Essigsäureethylester

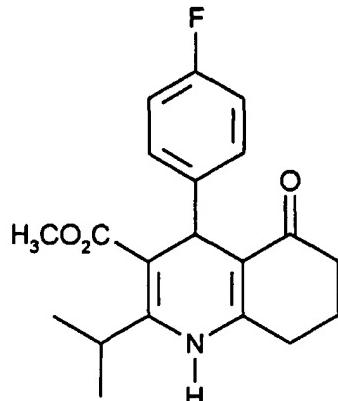
Tol = Toluol

Ausgangsverbindungen

5 Beispiel I:

4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-methylester

10



15

20

25

50,14 g (0,404 mol) p-Fluorbenzaldehyd, 45,3 g (0,404 mol) 1,3-Cyclohexandion und 57,89 g (0,404 mol) 3-Amino-4-methyl-pent-2-en-säure-methylester werden in 1000 ml Ethanol 60 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Mischung 30 wird auf Raumtemperatur abgekühlt und bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Toluol heiß gelöst, unter Abkühlen mit 1 l Petrolether versetzt und das auskristallisierende Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 100,8 g (72,6 % d. Th.)

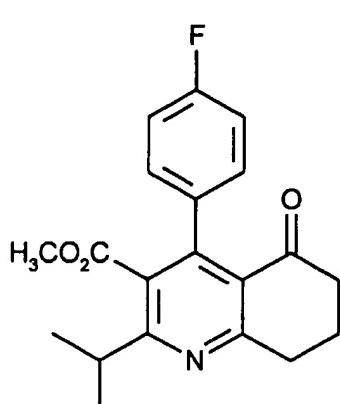
R_f = 0,15 (Toluol/EE 8:1)

35

Beispiel II:

4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäure-methylester

40



45

50

55

Zu einer Lösung von 46,04 g (0,1341 mol) der Verbindung aus Beispiel I in 645 g Dichlormethan p.a. gibt man

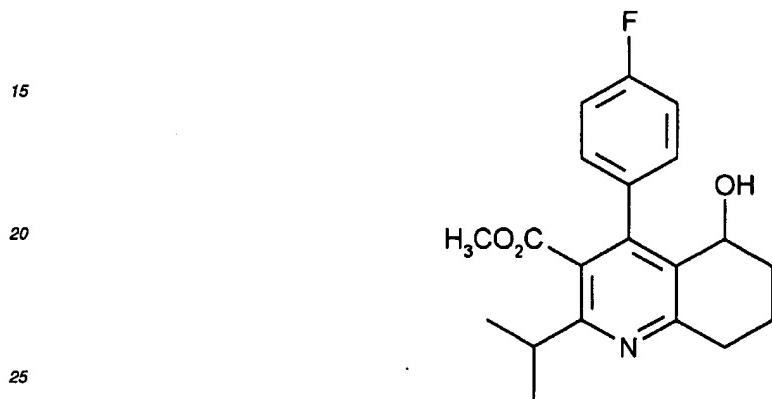
EP 0 818 448 A1

30,44 g (0,1341 mol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon (DDQ) und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur. Danach wird über 500 ml Kieselgel 60 abgesaugt, mit 700 ml Dichlormethan nachgewaschen, die vereinigten Filtrate bis zur Trockene eingeengt.

5 Ausbeute: 24,2 g (52,87 % d. Th.)
R_f = 0,54 (Toluol/EE 8:2)

Beispiel III:

10 4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-5-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäure-methylester



30 70,64 g (0,207 mol) der Verbindung aus Beispiel II werden unter Argon in 706 g Toluol p.a. gelöst, auf -78°C gekühlt und 228 ml (0,228 mol; 1,1 eq.) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H; 1,0 molar in Toluol) innerhalb von 20 min zuge-tropft. Nach 5 min Röhren bei -78°C werden nochmals 35 ml (0,15 eq.) DIBAL-H zugegeben und 10 min gerührt.
35 Danach lässt man bei -78°C 500 ml 20 %ige Kaliumnatriumtartratlösung zutropfen, wobei die Temperatur langsam auf 20°C ansteigt. Nach 1 Stunde Nachrührzeit wird die wässrige Phase abgetrennt, zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an 1000 ml Kieselgel 60 mit Toluol, Toluol-EE-Gemischen (9:1, 8:2) gereinigt. Die Frak-tionen mit der gewünschten Verbindung werden gesammelt, bis auf 100 ml eingeengt und mit Petrolether versetzt. Das ausgefallene Kristallisat wird abgesaugt und im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

40 Ausbeute: 1. Fraktion: 61,69 g (86,8 % d. Th.)
Ausbeute: 2. Fraktion: 6,34 g (8,9 % d. Th.)
R_f = 0,14 (Toluol/EE 9:1)

45

50

55

Beispiel IV:

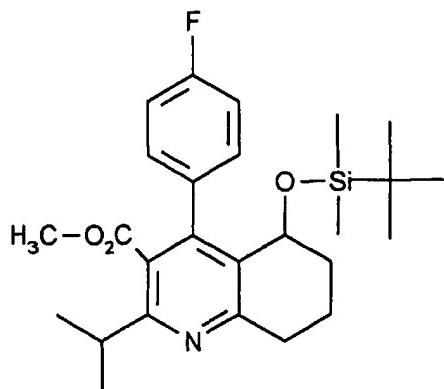
5-(tert.Butyldimethylsilyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäure-methylester

5

10

15

20



68,0 g (0,198 mol) der Verbindung aus Beispiel III werden in 340 g DMF p.a. gelöst und nacheinander mit 59,69 g
 25 (0,396 mol; 2 eq.) tert. Butyldimethylsilylchlorid, 48,54 g (0,713 mol; 3,6 eq.) Imidazol und 0,484 g (0,00396 mol, 0,02
 eq.) N-Dimethylaminopyridin versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, in 800 ml Ammoniumchloridlö-
 30 sung und 400 ml Essigsäureethylester verteilt und mit 6 molarer Salzsäure ein pH-Wert von 5 bis 6 eingestellt. Die
 organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten
 organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand - gelöst in Toluol - wird
 auf 1800 ml Kieselgel aufgetragen, anfangs mit Toluol und später mit Toluol/EE (9:1) eluiert. Nach Einengen der Eluate
 erhält man ein weißes, kristallines Produkt.

Ausbeute: 87,5 g (96,7 % d. Th.)

R_f = 0,68 (Toluol/EE 9:1)

35

Beispiel V:

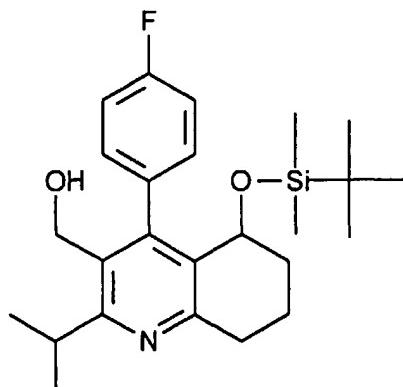
5-(tert.Butyldimethylsilyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin

40

45

50

55



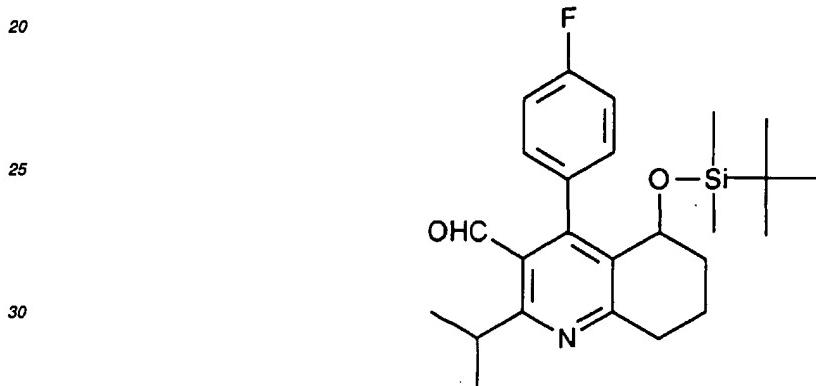
87,4 g (0,191 mol) der Verbindung aus Beispiel IV werden in 500 g Toluol p.a. gelöst und unter Argon auf -78°C

gekühlt. 690 ml (0,690 mol; 3,61 eq.) DIBAL-H (1,0 molar in Toluol) werden in 1 Stunde zugetropft und danach noch 1,5 Stunden bei -78°C gerührt. Zu der auf -78°C gekühlten Lösung gibt man vorsichtig 30 ml Kaliumnatriumtartratlösung hinzu und röhrt 30 min bei -78°C. Danach läßt man den Ansatz auf Raumtemperatur ansteigen, schüttet 400 ml Kaliumnatriumtartratlösung hinzu und verdünnt mit Essigsäureethylester. Zum Schluß werden noch 1,2 l Kaliumnatriumtartratlösung zugegeben, wobei allmählich zwei nahezu klare Lösungen entstehen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der halbfeste Rückstand wird in 400 ml Toluol gelöst, auf 1100 ml Kieselgel 60, das zuvor mit Toluol konditioniert wurde, aufgetragen und nacheinander mit Toluol, Toluol/EE (9:1) eluiert. Die Fraktionen, die die gewünschte Verbindung enthalten, werden eingeengt, das zurückgewonnene Öl mit Petrolether versetzt, wobei ein Kristallbrei ausfällt.

Ausbeute: 75,52 g (92,0 % d. Th.)
 $R_f = 0,28$ (Toluol/EE 9:1)

15 Beispiel VI:

5-(tert.Butyldimethylsilyloxy)-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbaldehyd



Zu einer Lösung von 67,1 g (0,156 mol) der Verbindung aus Beispiel V in 671 g Dichlormethan gibt man 31,8 g (0,312 mol; 2 eq.) neutrales Aluminiumoxid und 67,3 g (0,312 mol; 2 eq.) Pyridiniumchlorochromat (PCC) und röhrt 1,5 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird auf 1100 ml Kieselgel 60 (trocken) aufgetragen und danach 40 zunächst mit Toluol und später mit Essigsäureethylester/Methanol (9:1) eluiert. Die Fraktionen, die die gewünschte Verbindung enthalten, werden eingeengt, das ausgefallene Material abgesaugt und mit wenig Toluol gewaschen. Das gewonnene Material wird anschließend in 100 ml Toluol gelöst, auf 250 ml Kieselgel 60 aufgetragen und mit Toluol, Toluol/EE (9:1) eluiert. Die Eluate werden eingeengt, das resultierende Öl mit Petrolether kristallisiert.

45 Ausbeute: 1. Fraktion: 28,8 g (43,1 % d.Th.)
 Ausbeute: 2. Fraktion: 10,05 g (15,1 % d. Th.)
 $R_f = 0,72$ (Toluol/EE 9:1)

50

55

Beispiel VII

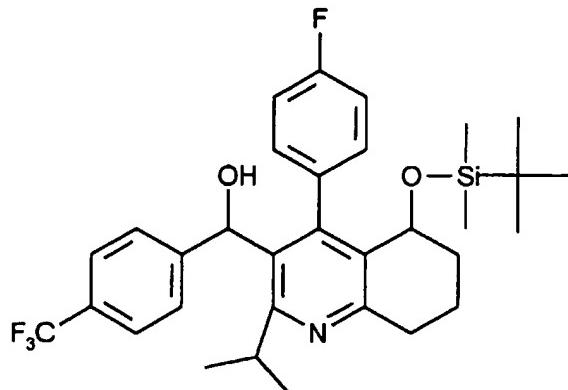
5 5-(tert.Butylidimethylsilyloxy)-4-(4-fluorphenyl)-3-[hydroxy-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydroninolin (Dia A/Dia B-Gemisch)

5

10

15

20



25 341 mg (14,03 mmol; 6 eq.) Magnesiumspäne werden in 30 ml THF p.a. vorgelegt, unter Argon zum Rückfluß erhitzt und 1,052 g (4,676 mmol; 2 eq.) 4-Brombenzotrifluorid mittels Spritze pur zugetropft. Es wird 45 min unter Rückfluß gekocht, danach läßt man auf Raumtemperatur abkühlen (Grignard-Reagenz). 1,0 g (2,338 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden in 20 ml THF p.a. gelöst, unter Argon auf ca -78°C gekühlt und dann das Grignard-Reagenz unter Rühren zugegeben. Das Kältebad wird entfernt und der Ansatz 1 Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird in 30 200 ml konz. Ammoniumchloridlösung und 250 ml Essigsäureethylester unter Rühren verteilt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

35

Ausbeute: 1,18 g (97,5 % d. Th.; Dia A/Dia B-Gemisch)

35

Die Trennung der beiden Diastereomerengruppen (Dia A und Dia B) erfolgt durch Chromatographie an 100 ml Kieselgel 60, konditioniert mit Cyclohexan. Das Diastereomerengemisch - gelöst in 4 ml Cyclohexan - wird an Kieselgel 60 zunächst mit Cyclohexan und anschließend mit Cyclohexan/THF (9:1) eluiert. Man erhält nach Einengen der Fraktionen die 2 Diastereomerengruppen.

40

Ausbeute: Dia A: 789 mg (65,2 % d. Th.)

R_f = 0,42 (Cy/THF 9:1)

Ausbeute: Dia B: 410 mg (33,9 % d. Th.)

R_f = 0,24 (Cy/THF 9:1)

45

50

55

Beispiel VIII

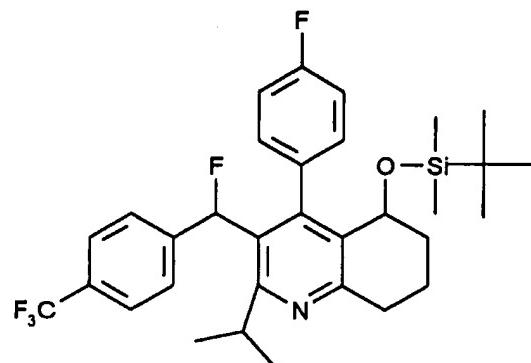
5-(tert.Butylidimethylsilyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin (Dia A/Dia B-Gemisch)

5

10

15

20



Zu einer Lösung von 876 mg (1,521 mmol) des Diastereomerengemisches A/B aus Beispiel VII in 70 ml Dichlormethan p.a. werden bei -78° C unter Argon 0,302 ml Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) mittels Spritze zugegeben, danach das Kältebad weggenommen und 30 min nachgerührt. Danach wird die Reaktionslösung in Essigsäureethylester/Ammoniumchlorid-Lösung eingerührt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige noch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert, das gesamte organische Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeengt und im Hochvakuum getrocknet.

30

Ausbeute: 690 mg (78,5 % d. Th.)

R_f = 0,57 (Toluol/EE 9:1)

Beispiel IX

35

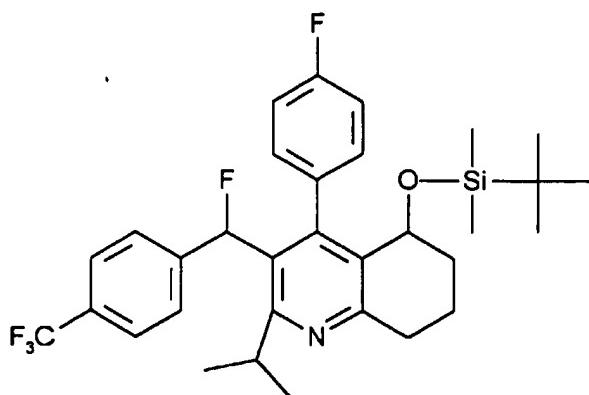
5-(tert.Butylidimethylsilyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin (Dia A)

40

45

50

55



Analog Beispiel VIII werden 250 mg (0,436 mmol) der Verbindung Dia A aus Beispiel VII in 10 ml Dichlormethan

p.a. mit 0,086 ml (0,654 mmol; 1,5 eq.) DAST bei -78°C umgesetzt.

Ausbeute: 233 mg (92,8 % d. Th.)
 R_f = 0,76 (Cy/THF 9:1)

5

Beispiel X

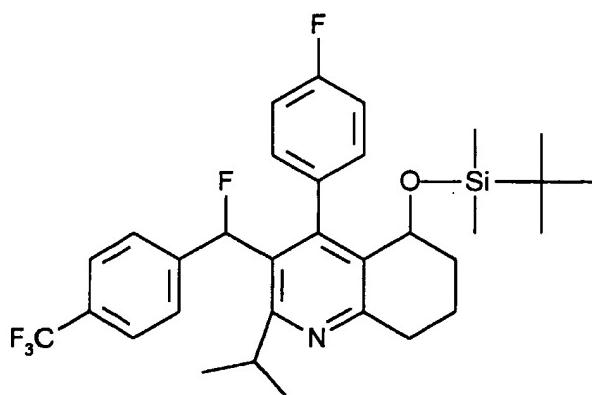
5-(tert.Butyldimethylsilyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin (Dia B)

10

15

20

25



30

Analog Beispiel VIII werden 250 mg (0,436 mmol) der Verbindung Dia B aus Beispiel VII in 10 ml Dichlormethan p.a. mit 0,086 ml (0,654 mmol; 1,5 eq.) DAST bei -78°C umgesetzt.

Ausbeute: 246 mg (98,4 % d. Th.)
 R_f = 0,76 (Cy/THF 9:1)

35

40

45

50

55

Beispiel XI

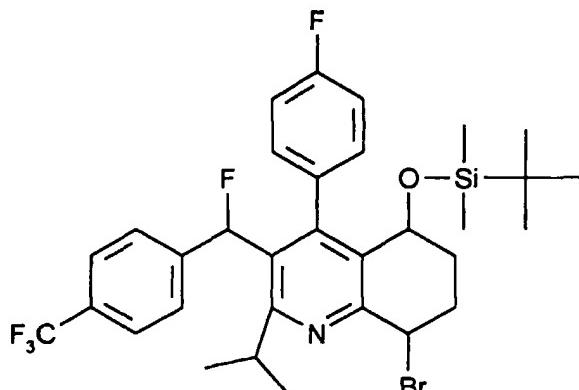
8-Brom-5-(tert.butylidimethylsilyloxy)-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin

5

10

15

20



25 Unter Argon werden zu einer Lösung von 18,7 g (32,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel X in 500 ml Tetrachlorkohlenstoff 9,3 g (52,0 mmol) N-Bromsuccimid und 500 mg Azoisobuttersäurenitril gegeben. Es wird auf Rückfluß erhitzt, wobei nach 10 min heftige Reaktion eintritt. Nach 2,5 Stunden wird auf Raumtemperatur abgekühlt, abgesaugt und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 mit Cy/EE 15:1 eluiert, die Fraktionen eingeengt und im Hochvakuum getrocknet.

30

Ausbeute: 9,9 g (47 % d. Th.)
 $R_f = 0,58$ (Cy/EE 9:1)

35

40

45

50

55

Beispiel XII

8-Butyl-5-(tert.butylidimethylsilyloxy)-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin

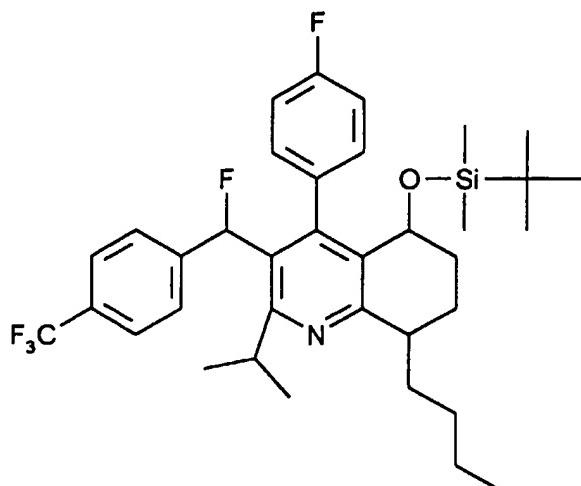
5

10

15

20

25



Unter Argon werden 179 mg Kupfer-(I)-cyanid (2 mmol) in 3 ml absolutem Toluol suspendiert und unter Vakuum abgezogen. Danach wird in 2,6 ml absolutem THF suspendiert und auf -65°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 30 2,5 ml 1,6 molare n-Butyllithiumlösung (4 mmol) zugetropft und unter zwischenzeitlichem Ansteigen der Temperatur auf -30°C 1 Stunde nachgerührt. Bei -65°C wird zu dieser Lösung eine Lösung von 654 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI in 2 ml absolutem THF getropft und 1 Stunde gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit einer Mischung aus 4,5 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 0,5 ml konz. Ammoniaklösung versetzt, mit 30 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, 35 filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (0,04 - 0,0063 mm) mit Cy:EE 98:2 eluiert.

Ausbeute: 200 mg (32 % d.Th.)

R_f: 0,33 (Cy:EE 98:2)

40

45

50

55

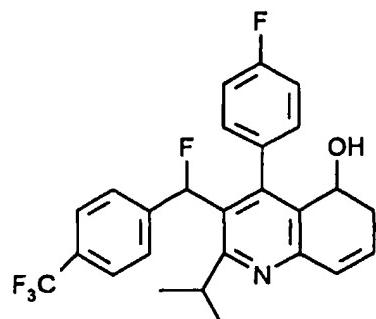
Beispiel XIII

4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6-dihydro-chinolin-5-ol

5

10

15



20

Zu einer Lösung von 1,3 g (2 mmol) 8-Brom-5-(tert.butylsilyloxy)-4-(4-fluor-phenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin in 13 ml THF werden bei Raumtemperatur 10,9 ml 1,1 molare Tetra-butylammoniumfluoridlösung getropft. Nach 1 h wird eine Mischung aus 100 ml Wasser und 50 ml Toluol eingerührt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Toluol nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (0,04-0,063 mm) mit Cy/EE 8:2 eluiert, die Fraktion eingeengt und das Produkt kristallisiert.

Ausbeute: 640 mg (70 % d. Th.)

R_f = 0,17 (Cy/EE 8:2)

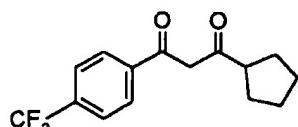
25

Beispiel XIV

1-Cyclopentyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-propan-1,3-dion

35

40



45

1,97 kg Kalium-tert.-butylat, 2,26 kg Cyclopentancarbonsäuremethylester, 1,66 kg p-Trifluormethylacetophenon und 36 g 18-Krone-6-ether wurden in 18 ltr. Tetrahydrofuran 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Quench der Reaktion erfolgte mit 16 ltr. 10%iger Salzsäure bei Raumtemperatur. Die wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde im Ölumpenvakuum bei 1,5 mbar destilliert. Es resultierten 1,664 kg 1-Cyclopentyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-propan-1,3-dion als Öl, das beim Stehenlassen durchkristallisierte.

50 Siedepunkt: 138-145 °C/1,5 mbar.

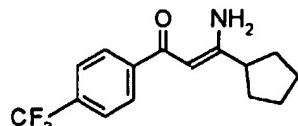
55

Beispiel XV

3-Amino-3-cyclopentyl-1-(4-trifluormethylphenyl)-propenon

5

10



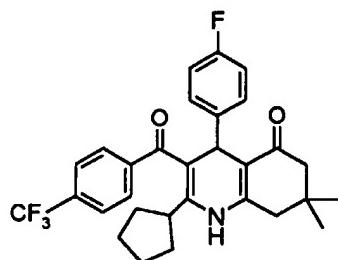
15 1622,6 g 1-Cyclopentyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-propan-1,3-dion und 730 g Ammoniumacetat wurden über Nacht
in 4,9 ltr. Ethanol am Rückfluß gekocht. Das Ethanol wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 4 ltr. Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wurde einmal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Methylenchlorids wurde der Rückstand aus 6 ltr. heißem Cyclohexan umkristallisiert. Nach dem Trocknen resultierten 1018 g farblose Kristalle mit
20 einer Reinheit von 98,6% nach HPLC.

Schmelzpunkt: 106 °C.

DC: R_f = 0,2 (Toluol/Essigester 4:1)**Beispiel XVI**2-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on

30

35



40

45 984 g 3-Amino-3-cyclopentyl-1-(4-trifluormethylphenyl)-propenon, 714 g Dimedon, 647,8 g p-Fluorbenzaldehyd und 139,3 ml Trifluoressigsäure wurden in 15 ltr. Diisopropylether 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und getrocknet. Es resultierten 843 g mit einer Reinheit nach HPLC von 98,9 %.

Schmelzpunkt: 117 °C.

DC: R_f = 0,2 (Toluol/Essigester 4:1)

50

55

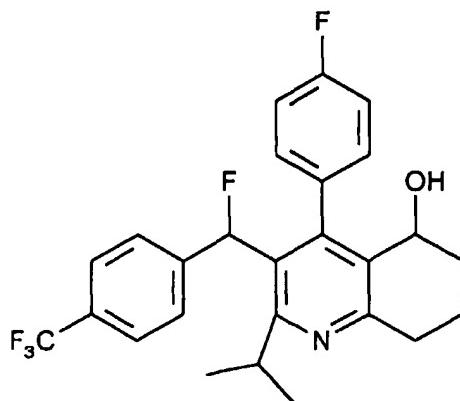
Herstellungsbeispiele**Beispiel 1**

5 4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (Dia A/Dia B-
Gemisch)

10

15

20



25

Zu 680 mg (1,177 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII, gelöst in 30 ml Methanol und 15 ml THF, gibt man 10 ml
3 molare Salzsäure und röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird in 100 ml gesättigter Natrium-
hydrogencarbonatlösung eingerührt, die mit 100 ml Essigsäureethylester überschichtet ist. Die organische Phase wird
30 abgetrennt, die wässrige noch zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden
einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rück-
stand wird an 50 g Kieselgel 60 nacheinander mit Toluol und Toluol/EE (8:2) chromatographiert.

Ausbeute: 240 mg (44,2 % d. Th.)
35 R_f = 0,19 (Toluol/EE 9:1)

40

45

50

55

Beispiel 2

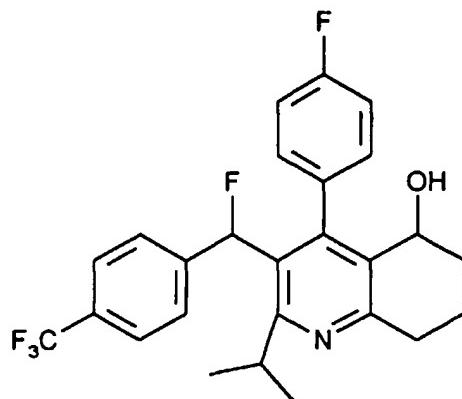
4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (Dia A)

5

10

15

20



30

Analog Beispiel 1 werden 223 mg (0,387 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX in 9 ml Methanol und 9 ml THF mit

3 ml 3 molarer Salzsäure über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Chromatographie des Rohproduktes erfolgt an
25 40 ml Kieselgel 60, das zuvor mit Cyclohexan equilibriert und danach mit Cyclohexan unter Zusatz von THF mit einem
Gradienten von 10 bis 20% eluiert wurde.

Ausbeute: 167 mg (93,3 % d. Th.)

R_f = 0,43 (Cy/THF 8:2)

Beispiel 3

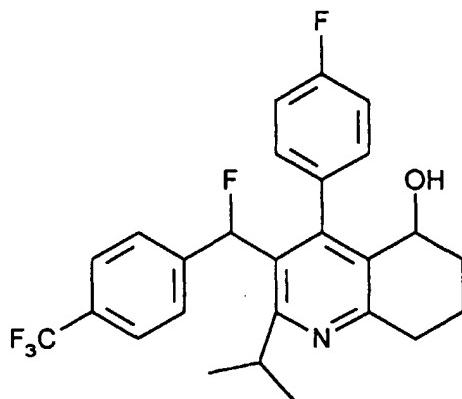
4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (Dia B)

35

40

45

50



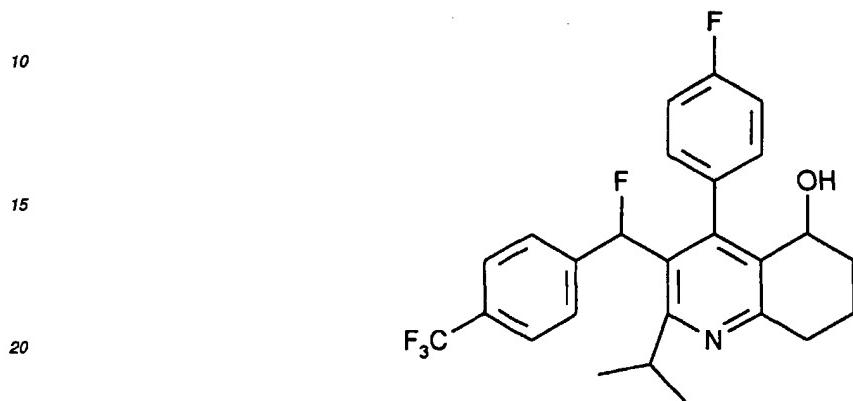
Analog Beispiel 1 werden 236 mg (0,410 mmol) der Verbindung aus Beispiel X in 9 ml Methanol und 9 ml THF mit
3 ml 3 molarer Salzsäure über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Chromatographie des Rohproduktes erfolgt an
55 40 ml Kieselgel 60, das zuvor mit Cyclohexan equilibriert wurde, mit Cyclohexan unter Zusatz von THF mit einem Gra-
dienten von 10 bis 20 %.

Ausbeute: 182 mg (98,9 % d. Th.)

R_f = 0,41 (Cy/THF 8:1)

Beispiel 4 und Beispiel 5

- 5 4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol (Enantiomer I und II)



82 mg der Verbindung Dia B aus Beispiel 3 werden in einem Gemisch von 8 ml n-Heptan und 2-Propanol (9:1) gelöst und an einer präparativen HPLC-Säule (250 x 20 mm; gefüllt mit Chiralcel OD; 20 µm) getrennt. Als Elutionsmittel wird ein Gemisch von n-Heptan (LiChrosolv) und 2-Propanol p.a. (98:2) verwendet. Bei einer Temperatur von 40°C, einer Laufzeit von 30 min und einem Fluß von 7,0 ml/min werden insgesamt 20 Injects von jeweils 0,4 ml ausgeführt (Detektion bei 230 nm). Man erhält 9 Fraktionen, die nach analytischer HPLC-Kontrolle in einen vorderen (Enantiomer I; Retention: 6,13 min) und einen hinteren Peak (Enantiomer II; Retention: 8,10 min) differenziert und isoliert werden. Die hintere Fraktion (Retention: 8,10 min) wird an der Chiracel OD-Säule mittels n-Heptan/2-Propanol rechromatographiert.

35 Ausbeute Enantiomer I: 37 mg (45,1 % d. Th.)
 Ausbeute Enantiomer II: 32 mg (39,6 % d. Th.)
 Analytisches HPLC:
 40 Säule: 250 x 4,6 mm (Chiralcel OD-H; 5 µm)
 Fluß: 1,0 ml/min
 Laufmittel: 98 % n-Heptan (LiChrosolv), 2 % 2-Propanol p.a.
 Temperatur: 40°C
 Auftragsvolumen: 10 µl
 Detektion: 220 nm

45

50

55

Beispiel 6

8-Butyl-4-(4-fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol

5

10

15

20

25

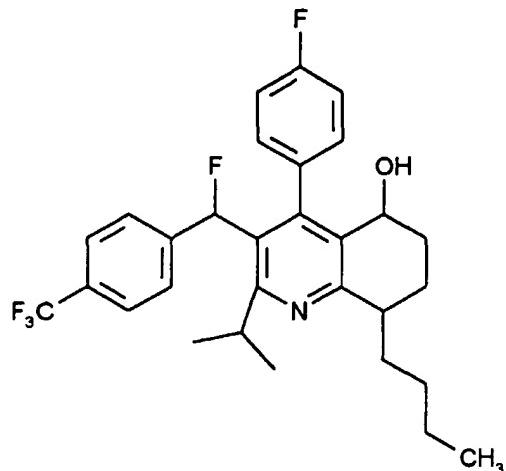
35

40

45

50

55



Beispiel 7

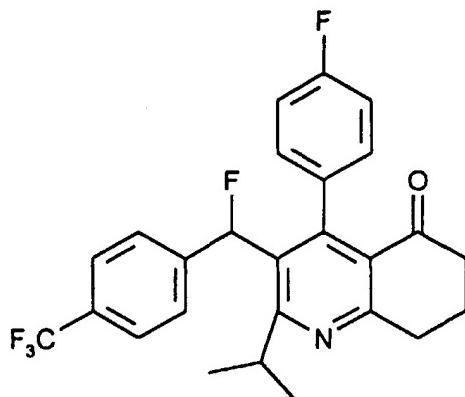
4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on

5

10

15

20



Zu einer Lösung von 16 g (36,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 in 655 ml Dichlormethan werden unter kräftigem Rühren 11,16 g (109,2 mmol) neutrales Aluminiumoxid und 23,54 g Pyridiniumchlorochromat portionsweise eingeführt. Nach 1 Stunde werden 140 g Kieselgel 60 zugegeben und abgesaugt. Das Eluat wird eingeengt und getrocknet.

Ausbeute: 10,5 g (70 % d. Th.)

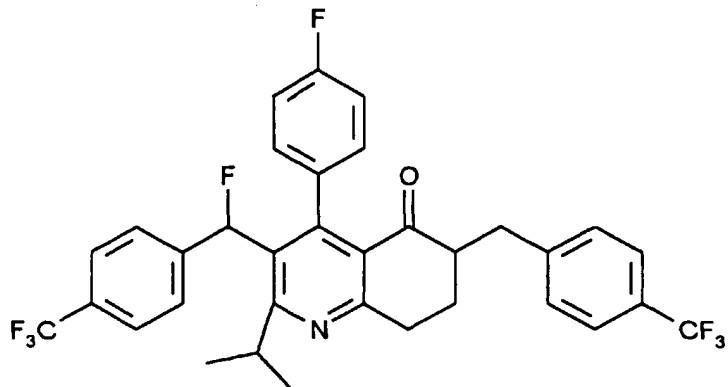
30 $R_f = 0,55$ (Cy/EE 6:4)**Beispiel 8**

4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-6-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on

40

45

50



55

Unter Argon werden bei -70°C in 4 ml absolutem THF 0,88 ml (1,4 mmol) 1,6 molarer n-Butyllithiumlösung in n-Hexan und 0,20 ml Diisopropylamin eingebracht und 1 Stunde bei -50°C gerührt. Zu dieser Lösung wird bei -50°C eine Lösung der Verbindung aus Beispiel 7 (460 mg, 1 mmol) zugetropft und 1 weitere Stunde gerührt. Folgend wird eine

EP 0 818 448 A1

Lösung von 335 mg (1,4 mmol) Trifluormethylbenzylbromid in 1 ml absolutem THF zugetropft und nach 1 Stunde bei -50°C mit Wasser hydrolysiert. Zur Aufarbeitung wird eine Mischung aus 5 %iger Kochsalzlösung und Toluol eingerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird an 90 g Kieselgel 60 mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1 eluiert.

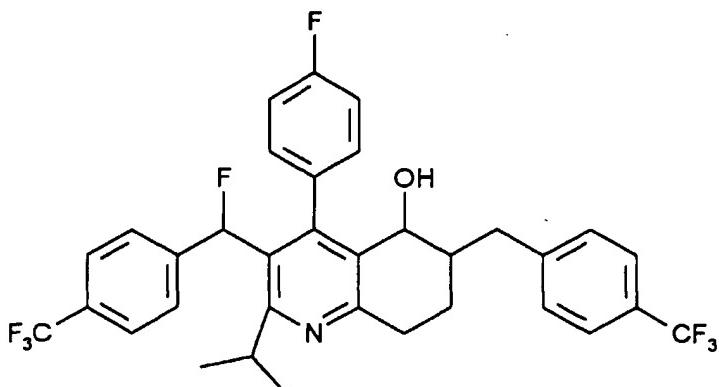
5

Ausbeute: 443 mg (72 % d. Th.)
R_f = 0,23 (Cy/EE 9:1)

10 **Beispiel 9**

4-(4-Fluorphenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl]-2-isopropyl-6-(4-trifluormethyl-phenyl)-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol

15



Zu einer Lösung von 100 mg (0,32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8 in 1,6 ml Toluol werden bei -70°C 0,48 ml einer 1 molaren Diisobutylaluminiumhydridlösung (DIBAL-H) in Toluol getropft. Nach 2 Stunden wird mit 5 ml 20 %iger Natriumkaliumtartratlösung versetzt und 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 85:15 eluiert.

35

Ausbeute: 58 mg (59 % d. Th.)
R_f = 0,23 (Cy/EE 85:15)

In Analogie zu den oben aufgeführten Vorschriften wurden die in die folgenden Tabellen aufgeführten Verbindungen hergestellt:

45

50

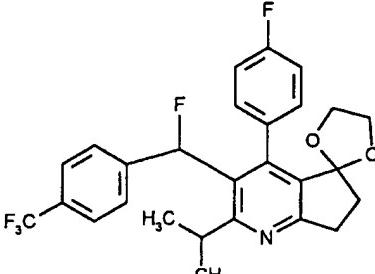
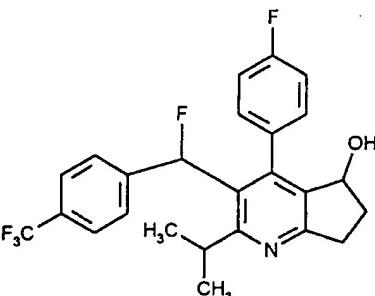
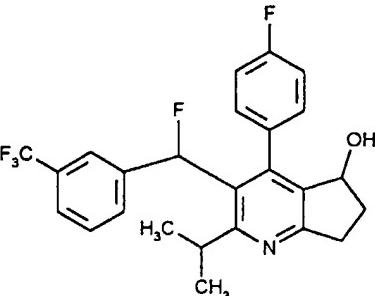
55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
10		Diastereomer 1	0,28 / Cy : EE (6:4)
11			0,33 / Cy : EE (6:4)

45

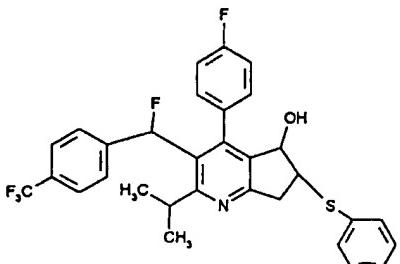
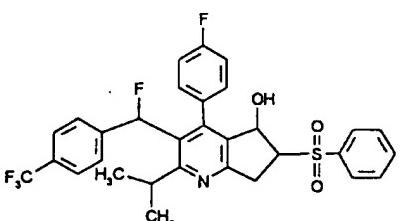
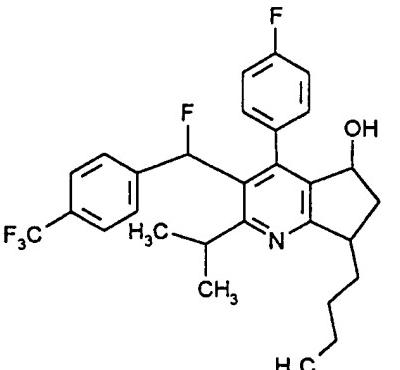
50

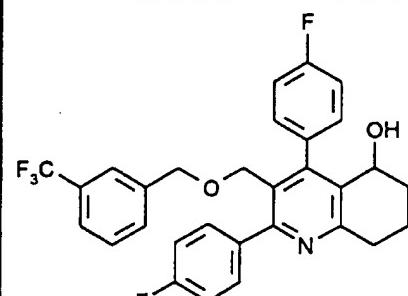
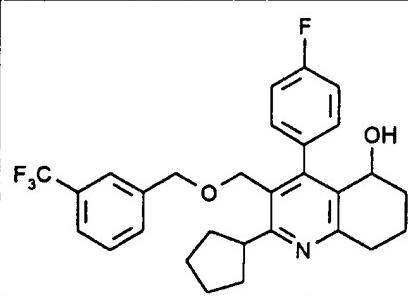
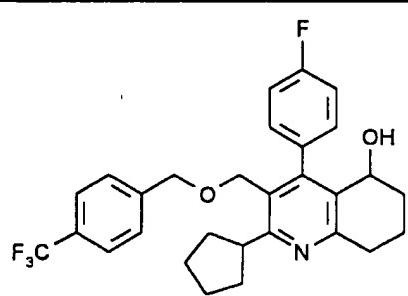
55

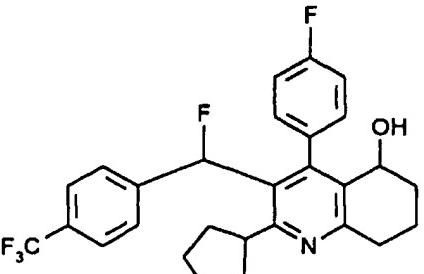
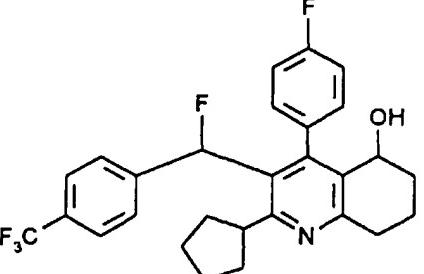
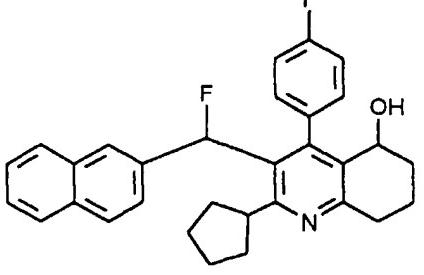
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	12 		0,48 / Cy : EE (6:4)
13 18 23 28 33 38 43 48 53	13 	Diastereomer 2	0,27 / Cy : EE (6:49)
18 23 28 33 38 43 48 53	14 	Diastereomer 1	0,29 / Cy : EE (6:4)

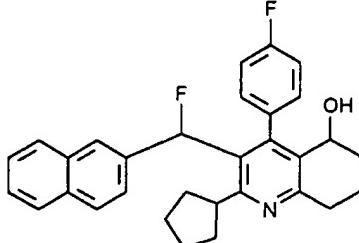
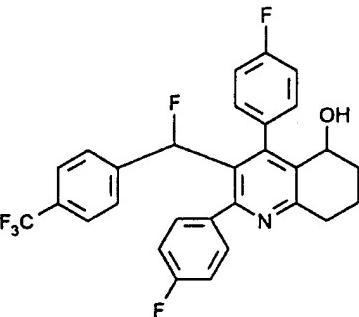
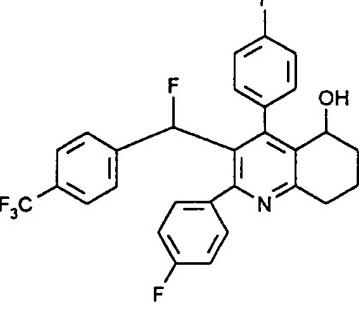
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 15		Diastereomer 2	0,23 / Cy : EE (6:4)
10 15			
20 16			0,18 / Cy : EE (8:2)
25 30			
35 17			0,12 / Cy : EE (8:2)
40 45			
50 55			

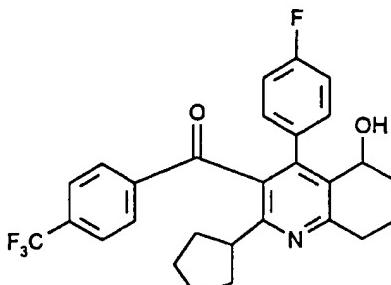
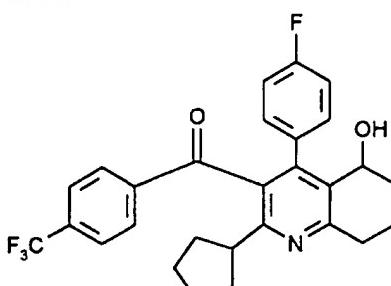
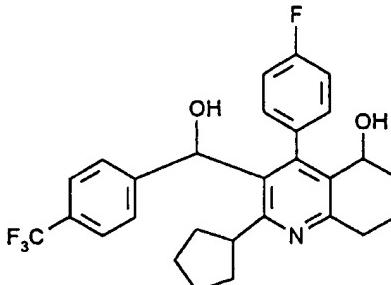
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f Wert
18			0,23 / Cy : EE (8:2)
19			0,12 / Cy : EE (8:2)
20		Diastereomer 1	0,27 / Tol : EE (98:2)

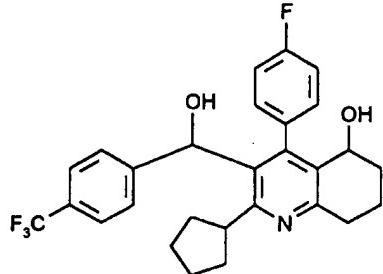
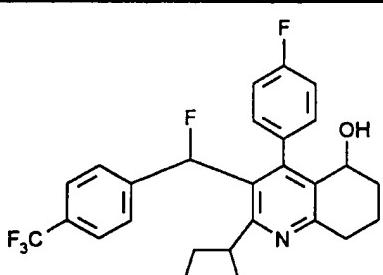
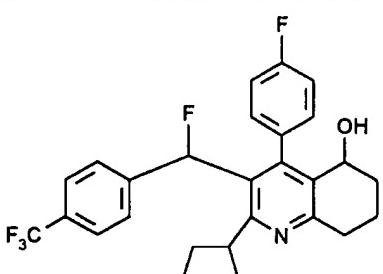
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15	21 	Diastereomer 2+1 63:37	0,23 / Tol : EE (98:2)
20 25 30	22 		0,13 / Cy : EE (8:2)
35 40 45 50	23 		0,11 + 0,18 Cy : EE (9:1)

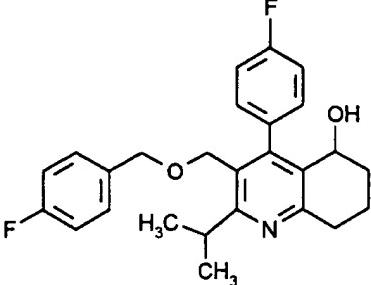
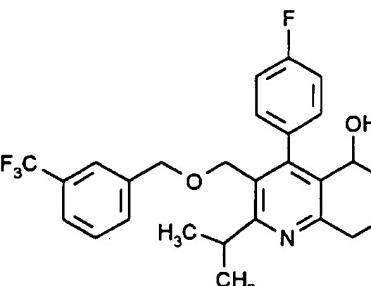
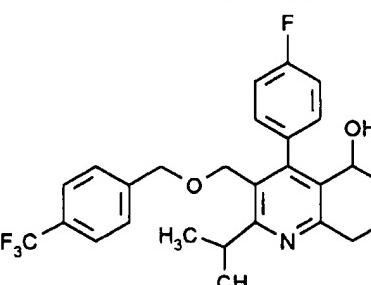
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
24	 <p>Detailed description: The structure shows a 2,3-dihydroquinolin-2-one core. At position 2, there is a 4-fluorophenyl group. At position 4, there is a methylene group attached to a trifluoromethylphenyl group. At position 6, there is a hydroxyl group.</p>		0,19 / PE : EE (7:3)
25	 <p>Detailed description: The structure is similar to compound 24, but the trifluoromethylphenyl group at position 4 is replaced by a cyclopentylmethyl group.</p>		0,22 / PE : EE (8:2)
26	 <p>Detailed description: The structure is similar to compound 25, but the trifluoromethylphenyl group at position 4 is replaced by a cyclopentyl group.</p>		0,22 / PE : EE (8:2)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20 25 30 35	27 	Isomer I	0,07 Cy : THF (9:1)
28 25 30 35	28 	Isomer II	0,44 Cy : THF (8:2)
40 45 50	29 	Isomer I	0,31 Cy : THF (8:2)

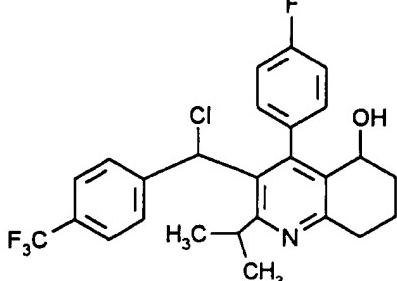
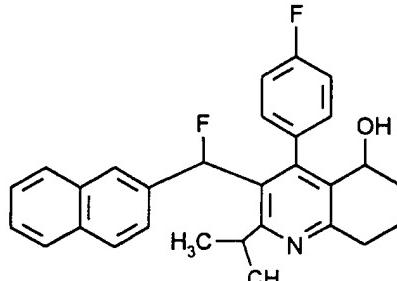
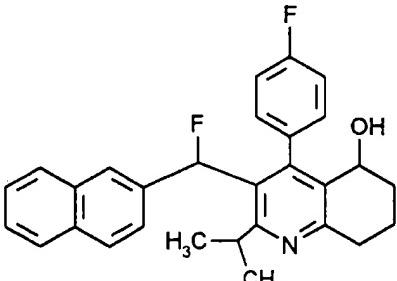
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15	30 	Isomer II	0,39 Cy : THF (8:2)
20 25 30 35 40 45 50	31 	Isomer I	0,13 Cy : THF (8:2)
55	32 	Isomer II	0,21 Cy : THF (8:2)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20 25 30 35	33 	Isomer I	0,16 Cy : THF (9:1)
34 39 40 45 50	34 	Isomer II	0,21 Cy : THF (9:1) ~
35 41 42 43 44 46 47 48 49 50	35 	Isomer I	0,2 Cy : THF (8:2)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	 <p>Structure of compound 36: 1-(cyclopentylmethyl)-5-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-3-(trifluoromethyl)indole. It features a central indole ring substituted at position 1 with a cyclopentylmethyl group, at position 2 with a hydroxyl group, at position 3 with a trifluoromethyl group (F_3C), and at position 5 with a 4-fluorophenyl group.</p>	Isomer II	0,33 Cy : THF (8:2)
37	 <p>Structure of compound 37: 1-(cyclopentylmethyl)-5-(4-fluorophenyl)-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)indole. It features a central indole ring substituted at position 1 with a cyclopentylmethyl group, at position 2 with a fluorine atom, at position 3 with a trifluoromethyl group (F_3C), and at position 5 with a 4-fluorophenyl group.</p>	Isomer I aus Bsp.-Nr. 28	Chiralcel 250x2:8,29 (n-Heptan/ 1% EtOH)
38	 <p>Structure of compound 38: 1-(cyclopentylmethyl)-5-(4-fluorophenyl)-2-hydroxy-3-(trifluoromethyl)indole. It features a central indole ring substituted at position 1 with a cyclopentylmethyl group, at position 2 with a hydroxyl group, at position 3 with a trifluoromethyl group (F_3C), and at position 5 with a 4-fluorophenyl group.</p>	Isomer II aus Bsp.-Nr. 28	Chiralcel 250x2:10,98 (n-Heptan/ 1% EtOH)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 39			0,18 PE : EE (8:2)
10			
15			
20 40			0,2 PE : EE (8:2)
25			
30			
35			
40 41			0,19 PE : EE (8:2)
45			
50			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	<p>42</p>	Isomer II	0,45 Cy : THF (8:2)
43		Isomer Ia aus Bsp.-Nr. 27	Chiracel 250x2:7,88 (n-Heptan/ 1% EtOH)
44		Isomer Ib aus Bsp.-Nr. 27	Chiracel 250x2:12,0 (n-Heptan/ 1% EtOH)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20	45 	Isomer I/II-Gemisch	0,45 / 0,38 Cy / THF (8:2)
25 30 35	46 	Isomer I	0,22 Cy : THF (8:2)
40 45 50	47 	Isomer II	0,18 Cy : THF (8:2)

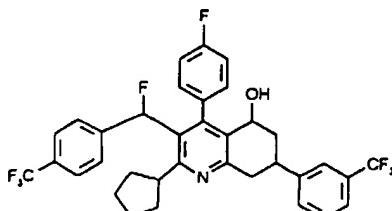
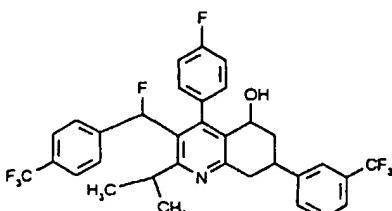
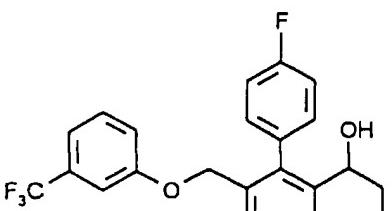
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	<p>48</p> <p>49</p> <p>50</p>		<p>0,20 Tol : EE (9:1)</p> <p>0,43 Cy : EE (8:2)</p> <p>0,34 Tol : EE (9:1)</p>

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20	51 	Isomer I aus Bsp.-Nr. 33	Chiraldak AD 250x4,6:7,29 (n-Heptan/ 2-Propanol= 95:5)
25 30 35	52 	Isomer II aus Bsp.-Nr. 33	Chiraldak AD 250x4,6:9,77 (n-Heptan/ 2-Propanol= 95:5)
40 45	53 		0,18 PE : EE (6:1)

50

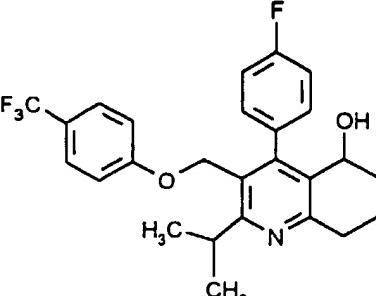
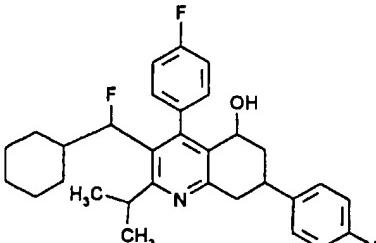
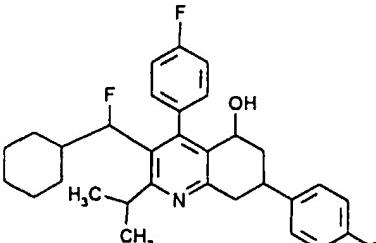
55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5	54 	Diastereomer 1	0,26 Cy : EE (18:1)
10			
15	55 	Diastereomer 2	0,13 Cy : EE (18:1)
20			
25			
30	56 	Isomerengemisch (4 Isomere)	0,39 Tol : EE (9:1)
35			
40	57 	Isomengemisch (8 Isomere)	0,38 Tol : EE (9:1)
45			
50			

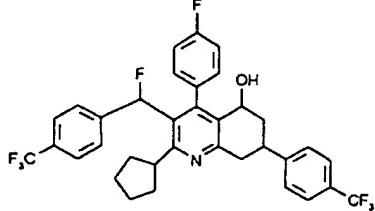
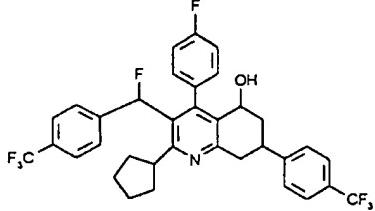
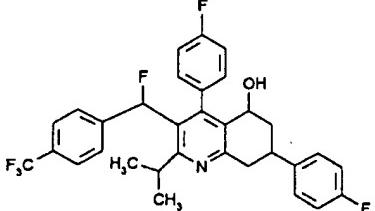
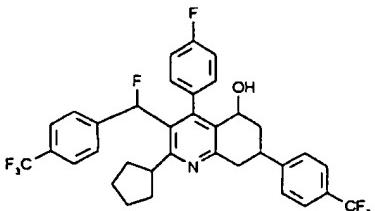
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15	58 	Diastereomer 1	0,41 PE : EE (4:1)
20 25 30 35 40 45	59 	Diastereomer 2	0,50 PE : EE (4:19)
50	60 		0,166 PE : EE (8:2)

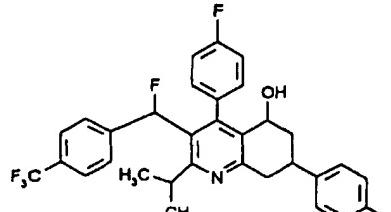
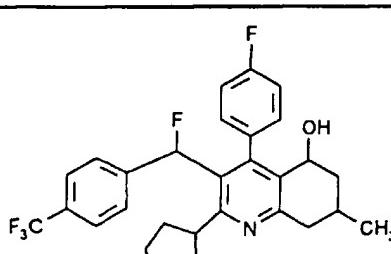
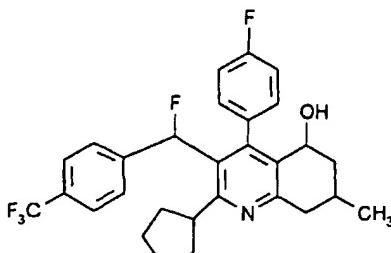
50

55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20	61 		0,15 PE : EE (8:2)
25 30 35 40 45	62 	Isomer II	0,42 Tol : EE (9:1)
50	63 	Isomer I	0,58 Tol : EE (9:1)

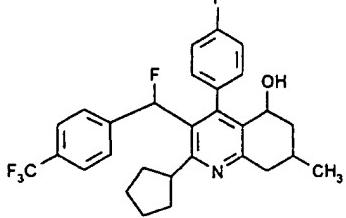
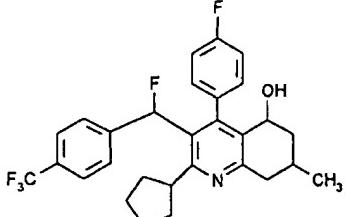
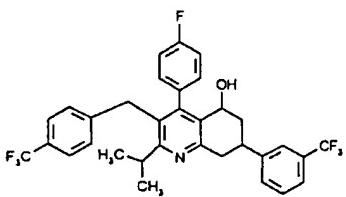
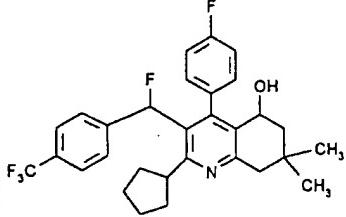
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 64		Isomer Ia	0,47 Tol : EE (9:1)
10 65		Isomerengemisch	0,44 Tol : EE (9:1)
15 66		Isomer IIa	0,37 Tol : EE (9:1)
20 67		Isomerengemisch	0,51 Tol : EE (9:1)
25			
30 35 40			
45 50			
55			

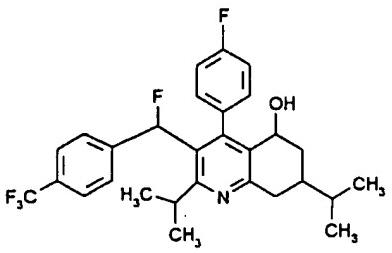
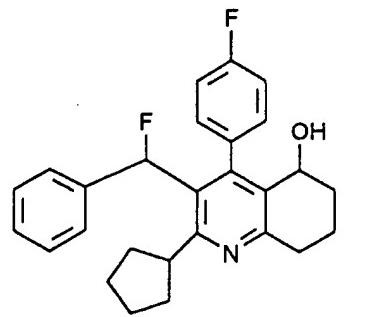
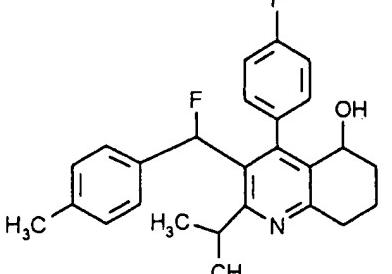
	Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f Wert
5	68		Isomer I	0,52 Toluol
10	69		Isomer II	0,38 Toluol
15	70		Isomer Ib	0,42 Tol : EE (9:1)
20	71		Mischung aus 8 Isomeren	0,47 und 0,53 Toluol
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				

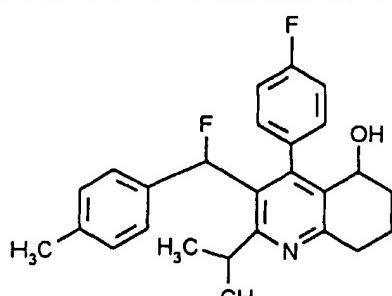
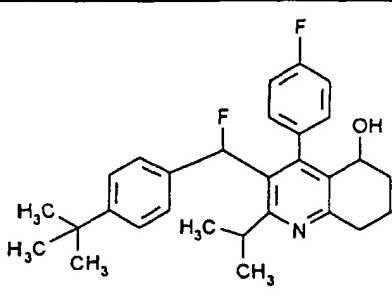
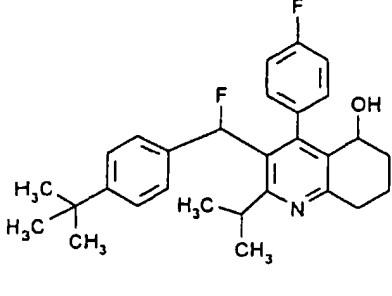
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20 25 30 35 40 45	 <p>Structure of compound 72: 4-hydroxy-6-(4-fluorophenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-methyl-2H-pyran-2-one.</p>	Isomer IIb	0,42 Tol : EE (9:1)
72	 <p>Structure of compound 73: 4-hydroxy-6-(4-fluorophenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(cyclopentylmethyl)-2H-pyran-2-one.</p>	Isomer I	0,41 Tol : EE (9:1)
73	 <p>Structure of compound 74: 4-hydroxy-6-(4-fluorophenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(cyclohexylmethyl)-2H-pyran-2-one.</p>	Isomer II	0,34 Tol : EE (9:1)
74			

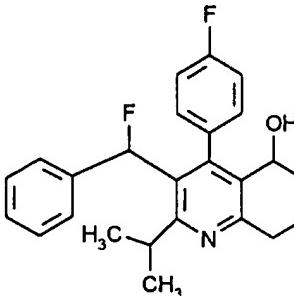
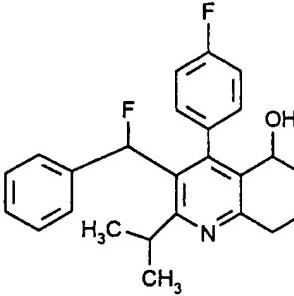
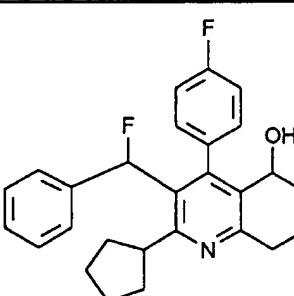
50

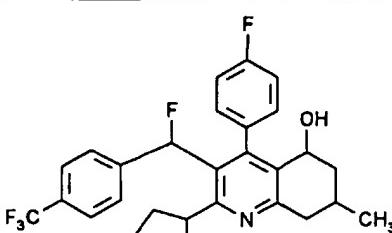
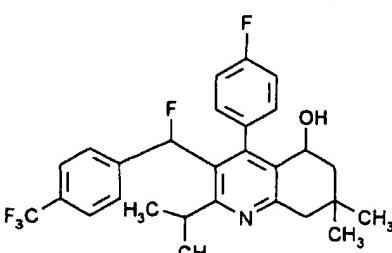
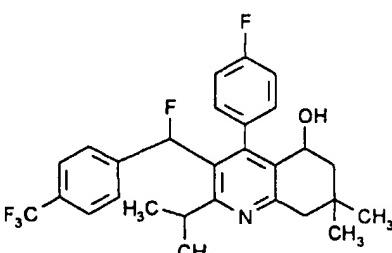
55

	Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5	75		Isomer III	0,52 Tol : EE (9:1)
10	76		Isomer IV	0,54 Tol : EE (9:1)
15	77			0,2 PE : EE (6:1)
20	78		Isomer I	0,6 Tol : EE (9:1)
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15	79 	Isomerengemisch	0,59 Cy : THF (8:2))
20 25 30 35	80 	Isomer I	0,18 Cy : THF (9:1)
40 45 50	81 	Isomer I	0,29 EE : PE (1:5)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
82	 <p>Structure of compound 82: 1-(4-fluorophenyl)-4-hydroxy-2-methyl-5-(4-methylbenzyl)-1,2-dihydro-3H-cyclohexa[2,1-f][1,4]diazepine. It features a central quaternary carbon atom bonded to a 4-fluorophenyl group, a 4-hydroxyphenyl group, a methyl group, and a nitrogen atom. The nitrogen is part of a fused diazepine ring system.</p>	Isomer II	0,29 EE : PE (1:5)
83	 <p>Structure of compound 83: 1-(4-fluorophenyl)-4-hydroxy-2,2-dimethyl-5-(4-methylbenzyl)-1,2-dihydro-3H-cyclohexa[2,1-f][1,4]diazepine. Similar to compound 82, but with two methyl groups on the central quaternary carbon instead of one.</p>	Isomer I	0,38 EE : PE (1:5)
84	 <p>Structure of compound 84: 1-(4-fluorophenyl)-4-hydroxy-2-methyl-5-(4,4-dimethylbenzyl)-1,2-dihydro-3H-cyclohexa[2,1-f][1,4]diazepine. Similar to compound 82, but with a 4,4-dimethylbenzyl group instead of a 4-methylbenzyl group.</p>	Isomer II	0,38 EE : PE (1:5)

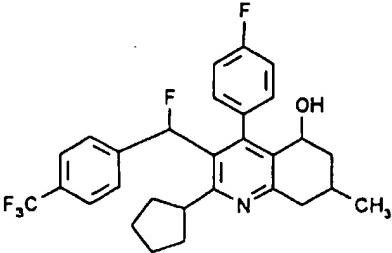
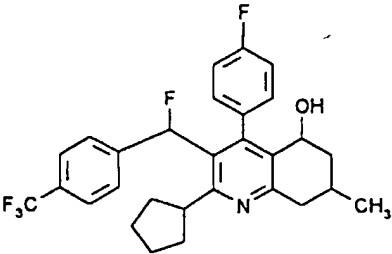
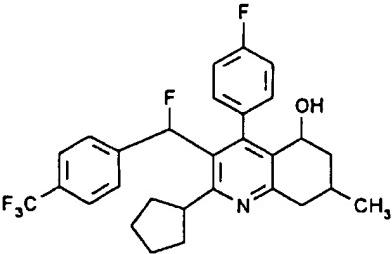
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15	85 	Isomer I	0,25 EE : PE (1:5)
20 25 30 35	86 	Isomer II	0,25 EE : PE (1:5)
40 45 50	87 	Isomer II	0,29 Cy : EE (5:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
88		Isomer IV b	Chiraldak AD 10 µm: 12,34 (97 % n-Hexan/Ethanol = 97:3)
89		Isomer I	0,55 Tol : EE (9:1)
90		Isomer II	0,55 Tol : EE (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
91		Isomer II	0,33 Cy : THF (9:1)
92		Isomer I	0,60 Cy : THF (9:1)
93		Isomer III a	Gromchiral AD 10 µm:6,33 n-Heptan:2-Propanol (98:2)

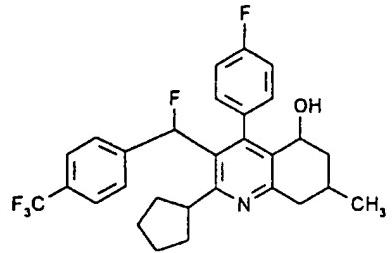
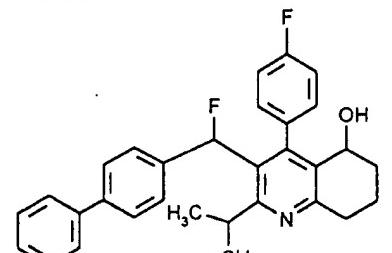
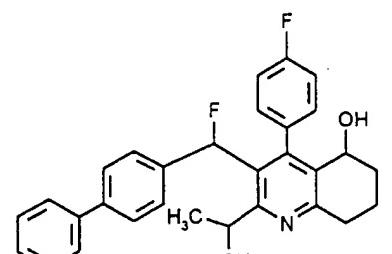
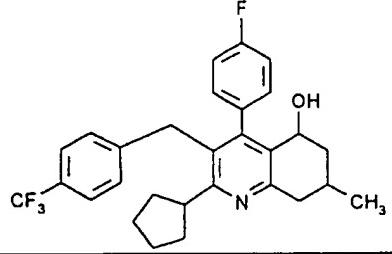
50

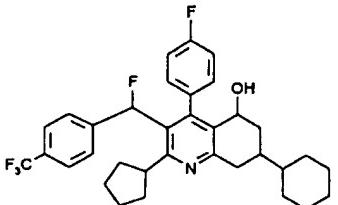
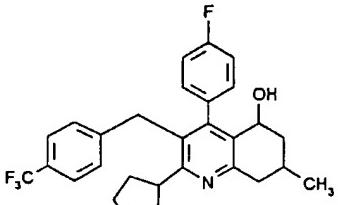
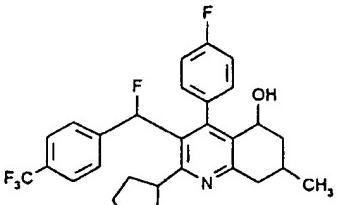
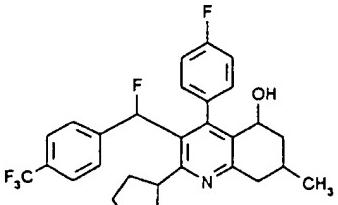
55

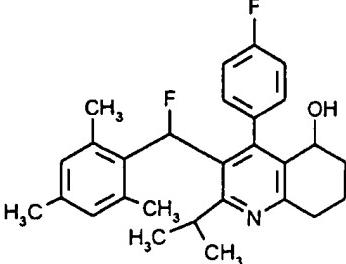
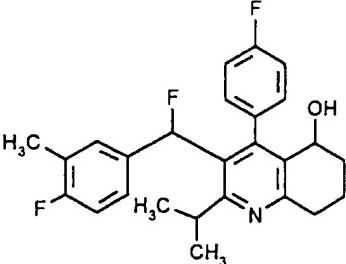
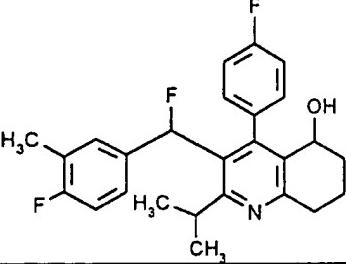
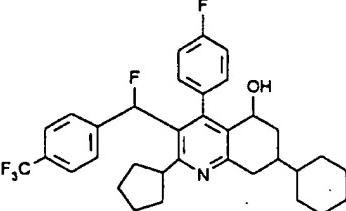
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20 25 30 35 40 45	 <p>Structure of compound 94: A cyclohexene ring substituted at position 1 with a 4-fluorophenyl group, at position 2 with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, at position 3 with a cyclopentyl group, at position 4 with a hydroxyl group, and at position 5 with a methyl group.</p>	Isomer III b	Gromchiral AD 10 µm:6,33 n-Heptan:2-Propanol (98:2)
94	 <p>Structure of compound 95: A cyclohexene ring substituted at position 1 with a 4-fluorophenyl group, at position 2 with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, at position 3 with a cyclopentyl group, at position 4 with a hydroxyl group, and at position 5 with a methyl group.</p>	Isomer I a	Gromchiral AD 10 µm:10,49 n-Heptan:2-Propanol (98:2)
95	 <p>Structure of compound 96: A cyclohexene ring substituted at position 1 with a 4-fluorophenyl group, at position 2 with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group, at position 3 with a cyclopentyl group, at position 4 with a hydroxyl group, and at position 5 with a methyl group.</p>	Isomer I b	Gromchiral AD 10 µm:6,02 n-Heptan:2-Propanol (98:2)
96			

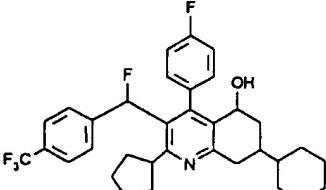
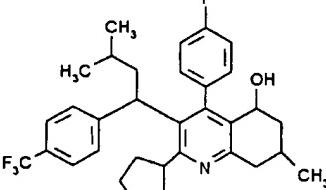
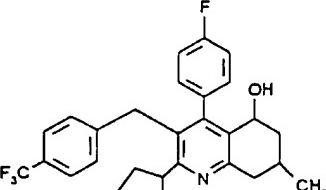
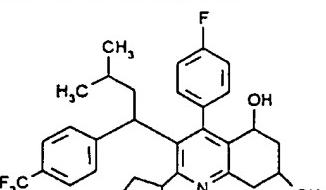
50

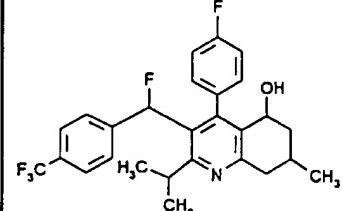
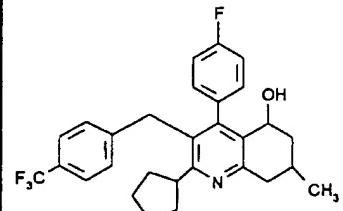
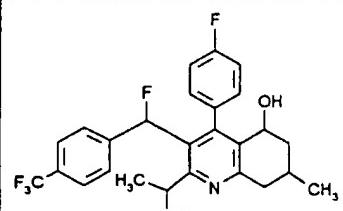
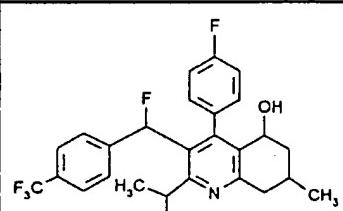
55

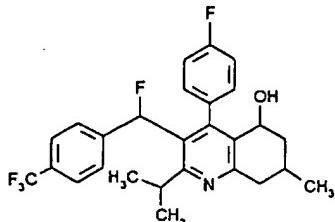
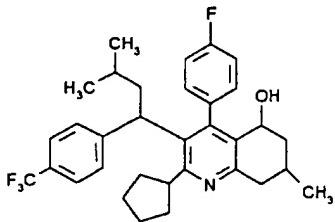
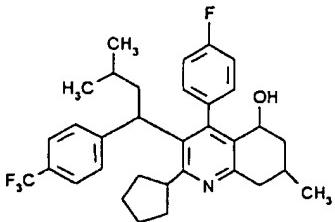
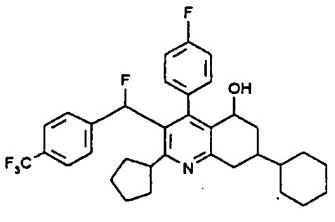
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 97		Isomer IV a	chiralpak AD 10 µm: 10,35 n-Heptan:EtOH (97:3)
10 98		Isomer I	0,25 Cy : EE (5:1)
15 99		Isomer II	0,23 Cy : EE (5:1)
20 100		aus Bsp.-Nr. 73	0,43 Tol : EE (9:1)

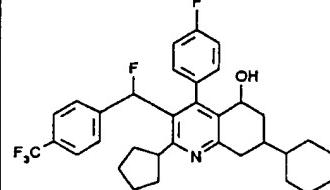
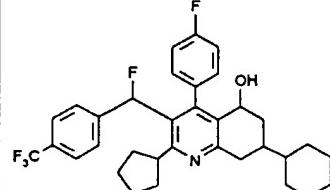
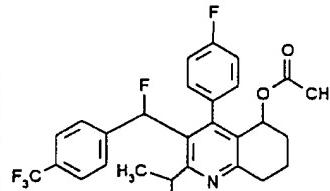
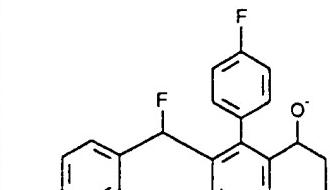
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5	101		Isomer I 0,58 Tol / EE (9:1)
10	102		aus Bsp.-Nr. 76 0,36 Tol : EE (9:1)
15	103		Isomer II a aus Bsp.-Nr. 74 Daicel chiralpak AD 10µm:8,86 n-Heptan:2-Propanol (97:3)
20	104		Isomer II b aus Bsp.-Nr. 74 Daicel chiralpak AD 10µm:11,54 n-Heptan:2-Propanol (97:3)
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			

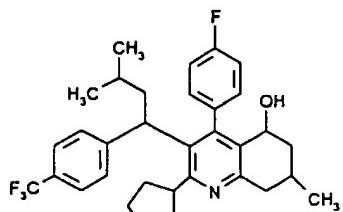
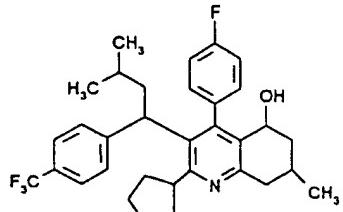
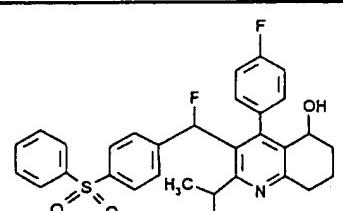
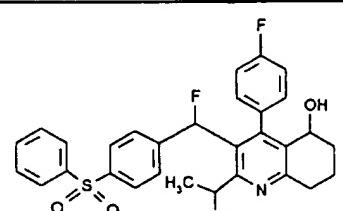
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f Wert
5 10 15	105 	Isomer I + II	0,38 / 0,40 Cy : EE (5:1)
20 25 30	106 	Isomer I	0,27 Cy : EE (5:1)
35 40	107 	Isomer II	0,22 Cy : EE (5:1)
45 50	108 	Isomer IIa	0,16 Toluol

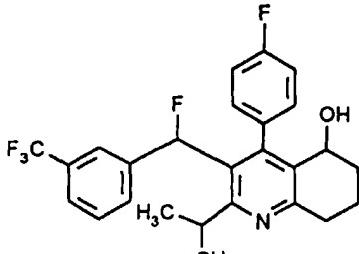
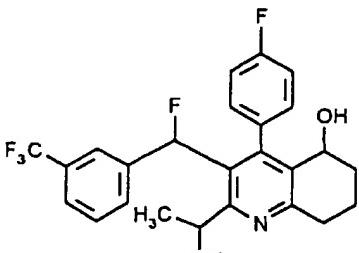
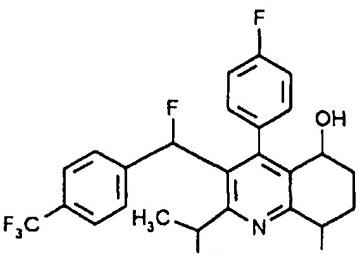
	Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5	109		Isomer III	0,44 Toluol
10	110		Isomer I aus Bsp.-Nr. 74	0,54 Tol : EE (9:1)
15	111		Isomer II aus Bsp.-Nr. 74	0,48 Tol : EE (9:1)
20	112		Isomer IV aus Bsp.-Nr. 76	0,47 Tol : EE (9:1)
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				

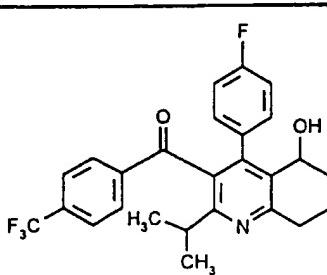
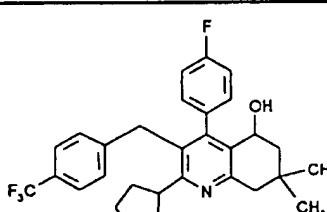
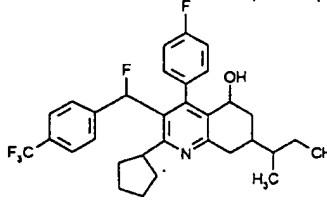
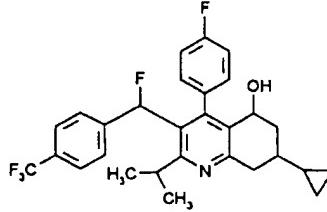
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 113		Isomer I	0,38 Tol : EE (9:1)
10 114		Isomer II aus Bsp.-Nr. 75	0,33 Tol : EE (9:1)
15 115		Isomer II	0,48 Tol : EE (9:1)
20 116		Isomer III	0,5 Tol : EE (9:1)
25			
30			
35			
40			
45			
50			

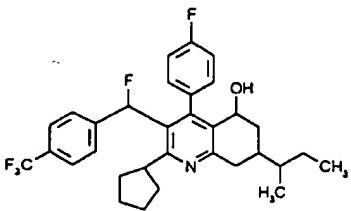
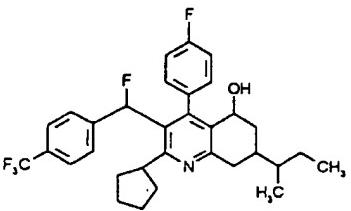
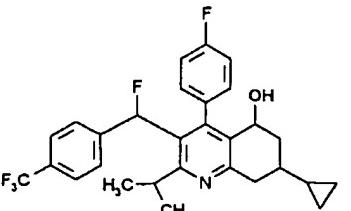
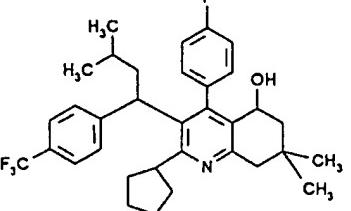
	Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5	117		Isomer IV	0,5 Tol : EE (9:1)
10	118		Isomer II aus Bsp.-Nr. 74	0,54 Tol : EE (9:1)
15	119		Isomerengemisch aus Bsp.-Nr. 75	0,452 / 0,428 Tol : EE (9:1)
20	120		Isomer II b	0,13 Toluol
25				
30				
35				
40				
45				
50				

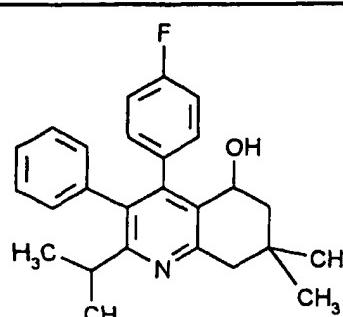
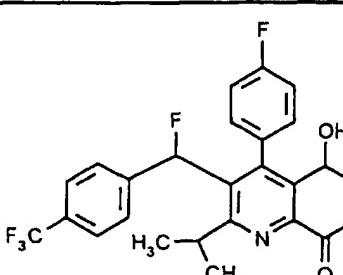
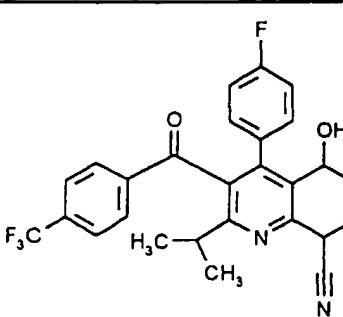
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15	121 	Isomer IV	0,13 Toluol
20 25	122 	Isomer III	0,38 Toluol
30 35	123 	Diastereomer 2	0,42 Cy : EE (8:2)
40 45 50	124 	Diastereomer 2	

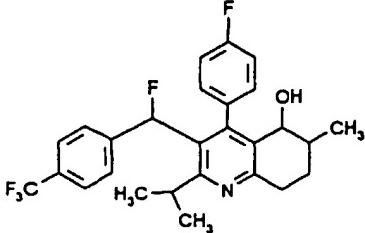
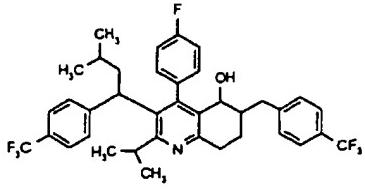
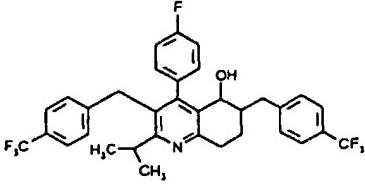
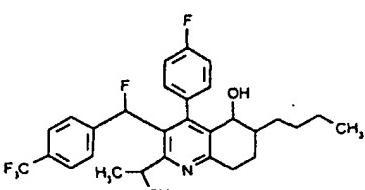
	Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5	125		Isomer I aus Bsp.-Nr. 75	0,46 Tol : EE (9:1)
10	126		Isomer II aus Bsp.-Nr. 75	0,33 Tol : EE (9:1)
15	127		Isomer I	0,08 Cy : EE (5:1)
20	128		Isomer II	0,24 Cy : EE (2:1)
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 129		Isomer I	0,53 Cy : EE (2:1)
10 130		Isomer II	0,50 Cy : EE (2:1)
15 30 35 40 45 50		Diastereomer 2	0,16 Cy : EE (9:1)

	Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5	132			0,14 Cy : EE (2:1)
10	133		aus Isomer II (Bsp.-Nr 91)	0,4 Tol : EE (9,5 : 0,5)
15	134		Isomer I	0,78 Toluol
20	135		Isomer I	0,32 Toluol
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				

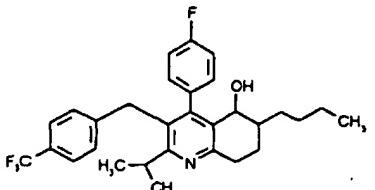
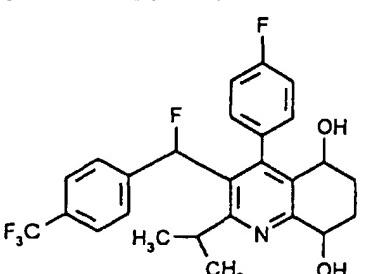
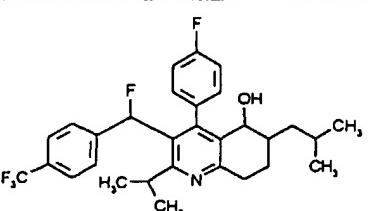
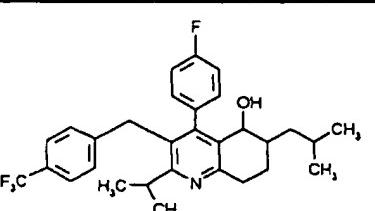
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 136		Isomer II	0,63 Toluol
10			
15 137		Isomerengemisch	0,66 / 0,76 Toluol
20			
25			
30 138		Isomer II	0,29 Toluol
35			
40 139		entspricht Bsp.-Nr. 133	0,48 Tol : EE (9,5 : 0,5)
45			
50			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _r -Wert
140	 <p>Chemical structure of compound 140: 1-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-2-methyl-3-(1-methylpropyl)-6-phenyl-4H-chromene. It features a chromene core with a phenyl group at position 6, a 4-fluorophenyl group at position 1, a hydroxyl group at position 5, and a 1-methylpropyl group at position 3.</p>		0,49 Cy : EE (5:1)
141	 <p>Chemical structure of compound 141: 1-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(1-methylpropyl)-4H-chromene. It features a chromene core with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group at position 2, a 4-fluorophenyl group at position 1, a hydroxyl group at position 5, and a 1-methylpropyl group at position 3.</p>		0,20 Cy : EE (6:4)
142	 <p>Chemical structure of compound 142: 1-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(1-methylpropyl)-4H-chromene-6-one. It features a chromene core with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group at position 2, a 4-fluorophenyl group at position 1, a hydroxyl group at position 5, and a 1-methylpropyl group at position 3. Additionally, it has a carbonyl group at position 6.</p>		0,18 Cy : EE (6:4)

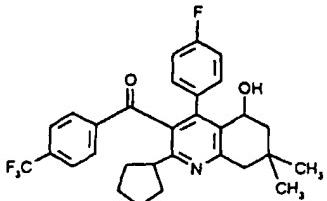
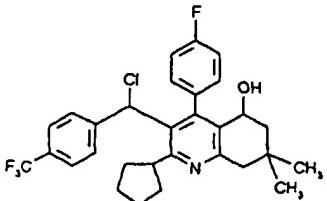
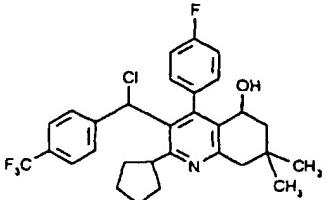
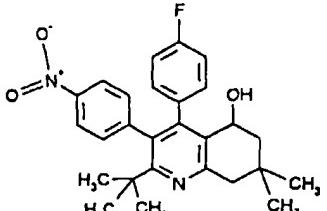
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 143			0,15 Cy : EE (9:1)
10 144			0,29 Cy : EE (8,5 : 1)
15 145			0,17 Cy : EE (8,5 : 1)
20 146			0,20 Cy : EE (9:1)

50

55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 147			0,13 Cy : EE (9:1)
10 148			0,32 Cy : EE (6:4)
15 149			0,22 Cy : EE (9:1)
20 150			0,14 Cy : EE (9:1)
25			
30			
35			
40			
45			
50			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 151			0,12 Cy : EE (9:1)
10 152		Isomer I + II	0,05 / 0,10 Cy : EE (10:1)
15 153		Racemat	0,36 Cy : EE (6:4)
20 154		Racemat	0,13 Cy : EE (6:4)
25 30			

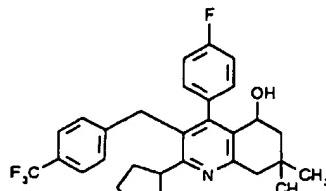
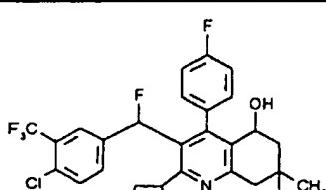
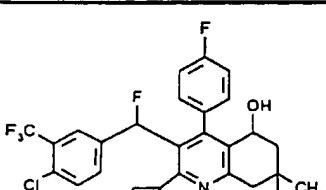
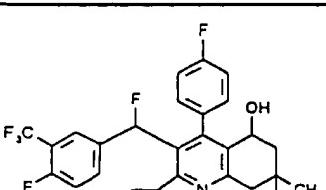
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 155			0,55 Cy : EE (5:1)
10 156		Isomer I	0,21 Cy : EE (10:1)
15 157		Isomer II (+10% Isomer I)	0,29 Cy : EE (10:1)
20 158			0,32 Cy : EE (5:1)
25			
30			
35			
40			
45			
50			

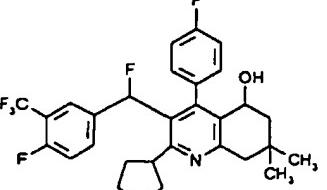
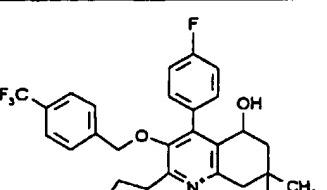
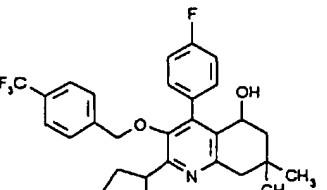
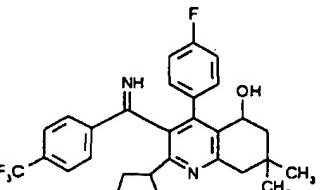
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 159		Racemat	0,23 Cy : EE (7:3)
10 160		Racemat	0,16 Cy : EE (7:3)
15 161		Isomer I	0,22 CH ₂ Cl ₂ : PE (7:3)
20 162		Isomer II	0,13 CH ₂ Cl ₂ : PE (7:3)
25 163		Isomer I	0,38 CH ₂ Cl ₂
30			
35			
40			
45			
50			

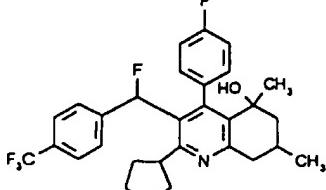
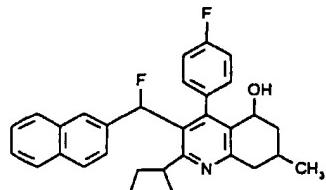
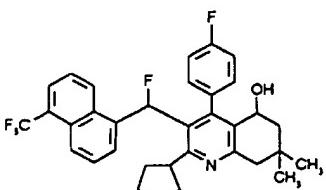
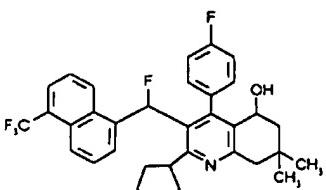
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
164		Isomer II	0,22 PE : EE (85:15)
165		Enantiomer I aus Bsp.-Nr. 91	0,46 Tol : EE (9,5 : 0,5)
166		Enantiomer II aus Bsp.-Nr. 91	0,65 Tol : EE (9:1)
167		Isomer I	Daicel chiralpak AD 10µm:11,52 n-Heptan:2-Pro- panol (98:2)

50

55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 168		Isomer II	Daicel chrialpak AD 10µm: 12,60 n-Heptan: 2-Propanol (98:2)
10 169		Diastereomer 1	0,1 Cy : EE (10:1)
15 170		Diastereomer 2	0,1 Cy : EE (10:1)
20 171		Diastereomer 2	0,2 Cy : EE (9:1)
25			
30			
35			
40			
45			
50			

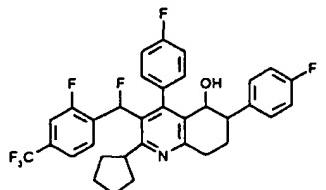
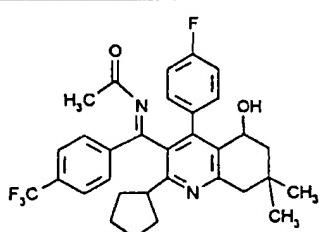
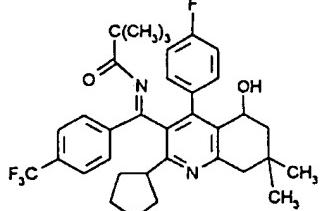
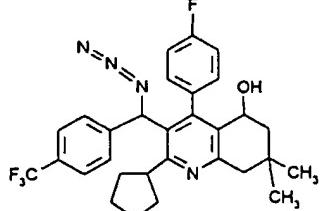
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f Wert
5 172		Diastereomer 1	0,2 Cy : EE (9:1)
10 173			0,69 EE : PE (1:1)
15 174			0,35 Cy : EE (5:1)
20 175			0,08 Cy : EE (5:1)
25			
30			
35			
40			
45			
50			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
176			0,50 Tol : EE (9:1)
177		Diastereomerengemisch	0,4 Tol : EE (9:1)
178		Isomer I	0,5 Tol : EE (9:1)
179		Isomer II	0,34 Tol : EE (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
180		Isomer III	0,52 Tol : EE (9:1)
181		Isomer IV	0,54 Tol : EE (9:1)
182			0,45 Tol : EE (9:1)
183		Isomer I	0,59 Tol : EE (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
184		Isomer II	0,57 Tol : EE (9:1)
185			0,40 EE : PE (1:5)
186			0,53 Tol: EE (9:1)
187		Diastereomer 1	0,53 Cy : EE (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 188		Diastereomer 2	0,18 Cy : EE (0,18)
10 189		Diastereomer 1	0,58 Tol : EE (9:1)
15 190		Diastereomer 2	0,57 Tol : EE (9:1)
20 191		Diastereomer 1	0,67 Tol : EE (9:1)
25			
30			
35			
40			
45			
50			

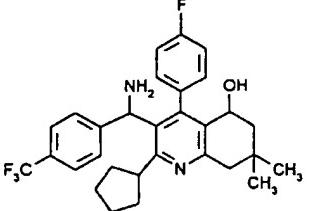
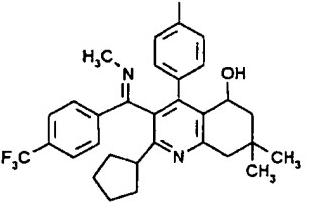
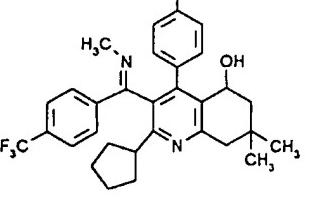
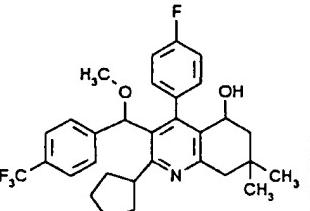
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 192		Diastereomer 2	0,59 Tol : EE (9:1)
10 193		Diastereomer 1	0,23 Cy : EE (5:1)
15 194		Diastereomer 1	0,30 Cy : EE (5:1)
20 195		2 Diastereomere RS (2:1)	0,50 EE : PE (1:5)
25			
30			
35			
40			
45			
50			

	Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5	196		Isomer I	0,17 CH ₂ Cl ₂ :PE (8:2)
10	197		Isomer II	0,29 CH ₂ Cl ₂ :PE (8:2)
15	198			0,15 CH ₂ Cl ₂ : PE (8:2)
20	199		Isomer I	0,22 PE : EE (8:2)
25	200		Isomer II	0,25 PE : EE (8:2)
30				
35				
40				
45				
50				

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f Wert
5 201		Isomer I	0,29 PE : EE (85:15)
10 202		Isomer II	0,32 PE : EE (85:15)
15 203		Isomer I	0,37 CH ₂ Cl ₂ : EE (95:5)
20 204		Enantiomer I von Bsp.-Nr. 102	Merck (R,R) Wheel KO 1,5 µm: 10,76 n-Heptan: 2- Propanol (97,5:2,5)
25 30 35 40 45 50 55			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 205		Enantiomer II von Bsp.-Nr. 102	Merck (R,R) Wheel KO 1,5 µm: 8,98 n-Heptan: 2- Propanol (97,5:2,5)
10 206		Diastereomer 2	0,005 Cy : EE (10:1)
15 207		Diastereomer 4	0,66 Tol : EE (9:1)
20 208		Diastereomeren- gemisch I	0,55 Tol : EE (9:1)
25 30 35 40 45 50 55			

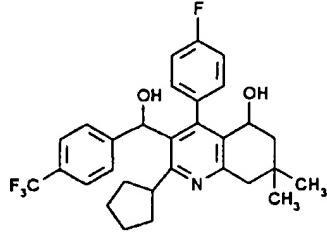
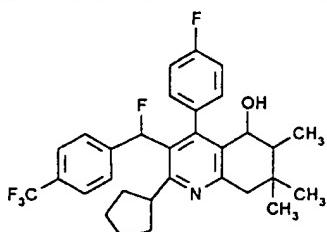
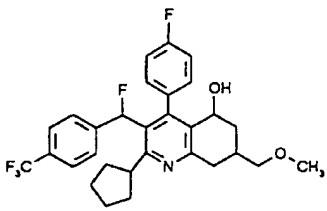
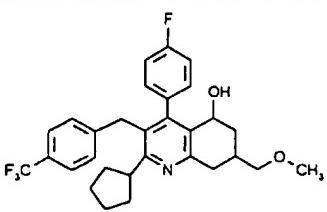
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 209		Diastereomeren-gemisch II	0,60 Tol : EE (9:1)
10 210		Isomer A	0,23 PE : EE (1:1)
15 211		Isomer B	0,23 PE : EE (1:1)
20 212		Isomer I	0,29 EE : PE (1:2)
25			
30 35 40 45 50			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15	213 	Isomer II	0,48 EE : PE (1:2)
20 25	214 	Isomer I	0,38 EE : PE (1:5)
30 35 40	215 	Isomer II	0,17 EE : PE (1:5)
45 50	216 		0,10 EE : PE (1 : 10)

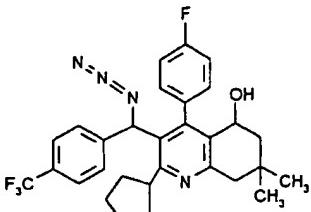
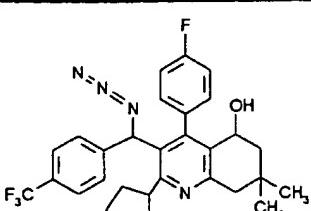
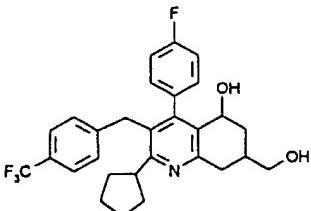
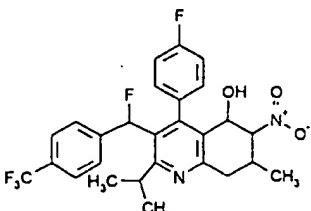
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 217		Diastereomer 2	0,17 Cy : EE (9:1)
10 218		Diastereomer 2	0,12 Cy : EE (9:1)
15 219		Isomer I	0,36 Tol : EE (8:2)

50

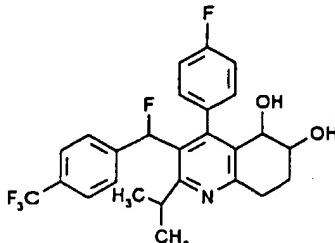
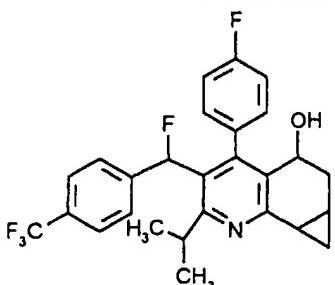
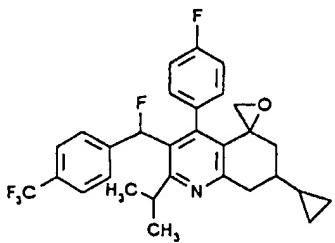
55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 220		Isomer II	0,303 Tol : EE (9:1)
10 221		Diastereomerengemisch	0,23 Cy : EE (9:1)
15 222		Isomer I	0,27 PE : EE (7:3)
20 223		Isomer I	0,10 PE : EE (8:2)
25 30 35 40 45 50 55			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
224		Isomer II	0,28 PE : EE (7:3)
225		Isomer I	0,33 PE : EE (7:3)
226		Isomer II	0,31 PE : EE (7:3)
227			0,22 CH ₂ Cl ₂

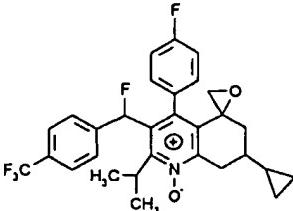
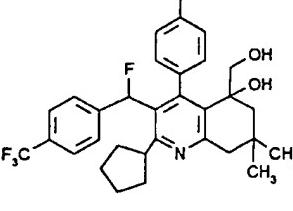
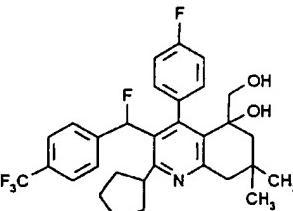
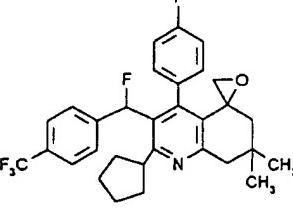
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 228		Isomer I	0,18 EE : PE (1:10)
10 229		Isomer II	0,26 EE : PE (1:10)
15 230			0,19 PE : EE (1:1)
20 231		Diastereomer 1	0,2 Tol : EE (9:1)
25 30 35 40 45 50			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 232		Diastereomer 2	0,121 Toluol
10 233		Diastereomer 2	0,18 EE : MeOH (8:2)
15 234		Diastereomer 1	0,26 Cy : EE (9:1)
20 235		Diastereomer 2	0,22 Cy : EE (9:1)
25			
30 35			
40 45 50			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
236			0,2 Cy : EE (6:4)
237		Diastereomer 2	
238		Isomerengemisch	MS:m/z 514 (M+H)

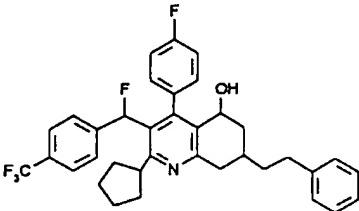
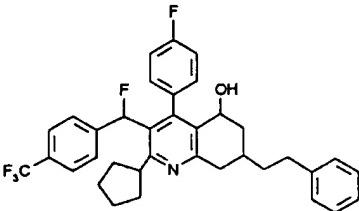
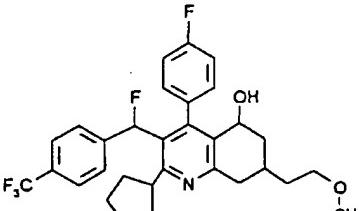
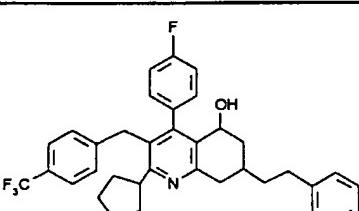
50

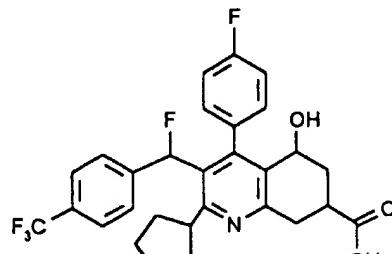
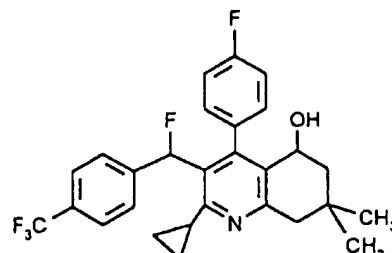
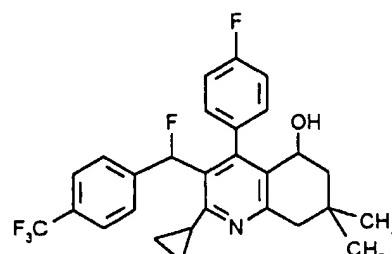
55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15	239 	Isomerengemisch	MS:m/z 530 (M+H)
20 25	240 	Isomer I	0,70 Tol : EE (9:1)
30 35	241 	Isomer II	0,23 Tol : EE (9:1)
40 45 50	242 	Isomerengemisch	0,39 Tol : EE (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
243		Isomer I	0,37 Tol : EE (9:1)
244		Isomer II	0,48 Tol : EE (9:1)
245		Diastereomeren-gemisch	0,5 / 0,56 Tol : EE (9:1)
246		Isomer I	0,31 Tol : EE (9:1)

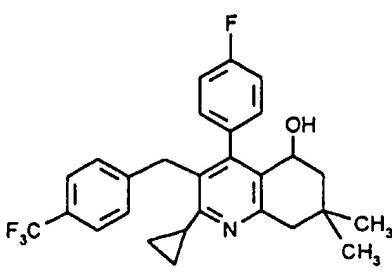
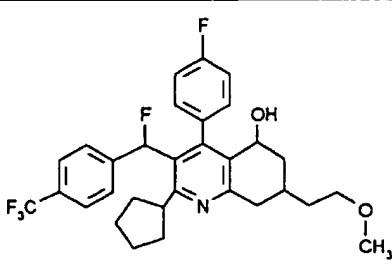
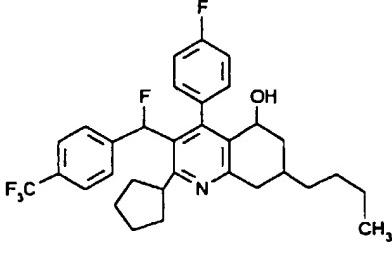
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
247		Isomer II	0,12 Tol : EE (9:1)
248		Isomerengemisch	0,16 Tol: EE (9:1)
249		Isomer II	0,26 PE : EE (9:1)
250		Isomer I2	0,19 PE : EE (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 251		Isomer II1	0,23 PE : EE (9:1)
10 252		Isomer II2	0,17 PE : EE (9:1)
15 253		Isomer I, racemisch	0,20 PE : EE (4:1)
20 254		Racemische Mischung	0,36 PE : EE (9:1)
25 30 35 40 45 50 55			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
255		Isomer II	0,68 CH ₂ Cl ₂ : MeOH (8:1)
256		Isomer I	0,32 PE : EE (9:1)
257		Isomer II	0,29 PE : EE (9:1)

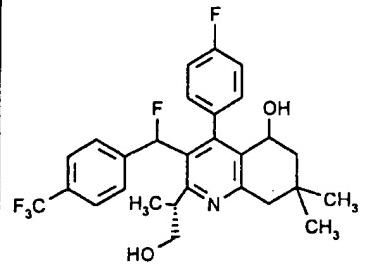
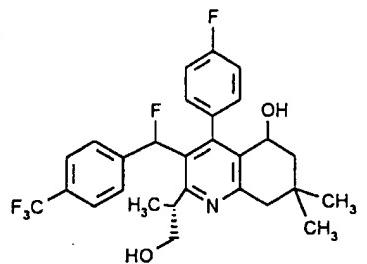
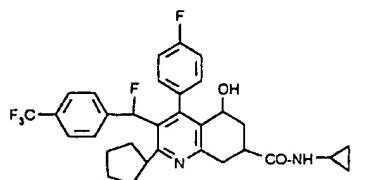
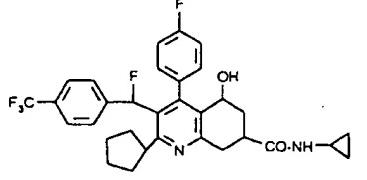
50

55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
258			0,22 PE : EE (9:1)
259		Isomer II	0,15 PE : EE (4:1)
260		Isomer II	043 PE : EE (9:1)

50

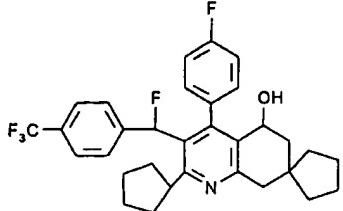
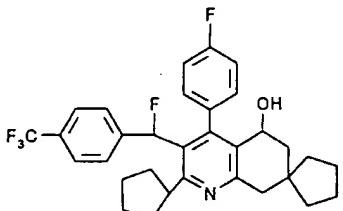
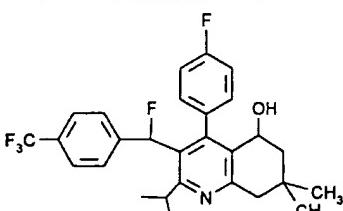
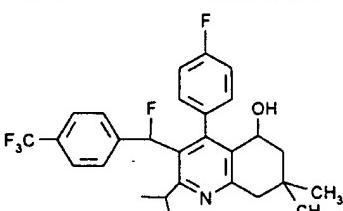
55

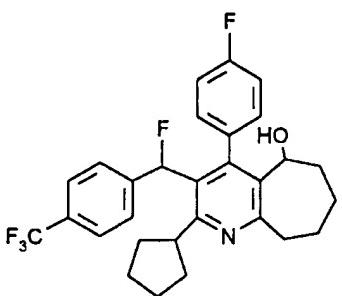
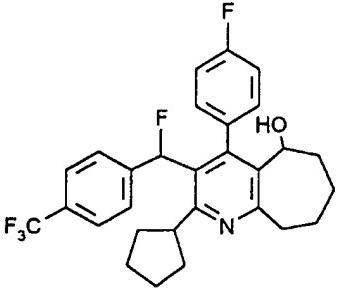
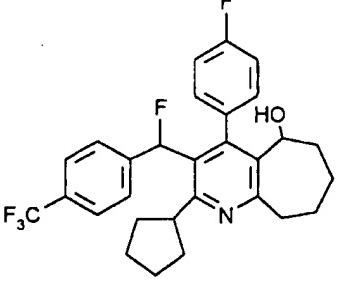
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 261		Diastereomer 1	0,44 PE : EE (7:3)
10 262		Diastereomer 2	0,37 PE : EE (7:3)
15 263			0,15 PE : EE (1:1)
20 264			0,16 PE : EE (1:1)
25 30 35 40 45 50			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f Wert
5 265			0,44 PE : EE (3:2)
10 266			0,48 PE : EE (3:2)
15 267		Isomer I	0,57 Tol : EE (9:1)
20 268		Isomer II	0,53 Tol : EE (9:1)
25 30 35 40 45			

50

55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15	269 	Isomer I	0,35 Cyc / THF (9:1)
20 25	270 	Isomer II	0,30 Cyc : THF (9:1)
30 35 40	271 	Enantiomer I	0,52 Tol : EE (9:1)
45 50	272 	Enantiomer II	0,51 Tol : EE (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 273			
10 274		Diastereomer 1	
15 275		Diastereomer 2	

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
276			
277		Diastereomer 2	0,37 PE : EE (10:1)

35

40

45

50

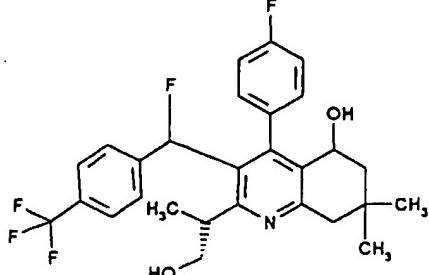
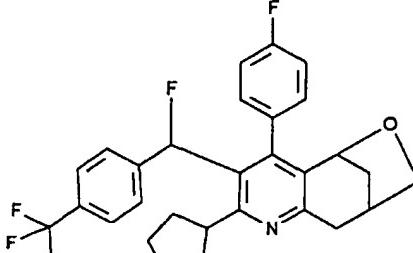
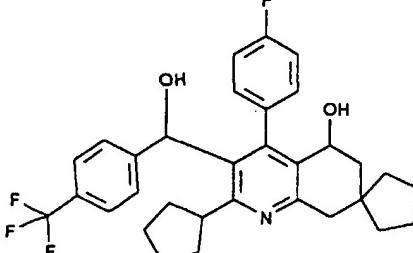
55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
278		Isomer I	0,35 CH ₂ Cl ₂ /MeOH (20:1)
279		Isomer I	0,25 PE/EE (4:1)
280		Enantiomer I aus Isomer I des Bsp.-Nr. 78	0,586 Tol/EE (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
281		Enantiomer II aus Isomer I des Bsp.-Nr. 78	0,533 Tol/EE (9:1)
282		Isomer II	0,23 PE/EE (4:1)
283		II a	0,17 PE/EE (4:1)

50

55

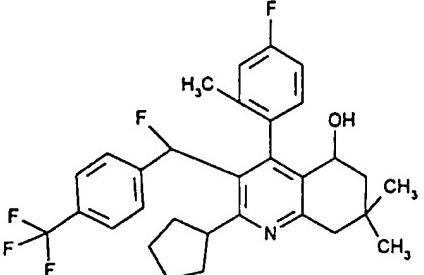
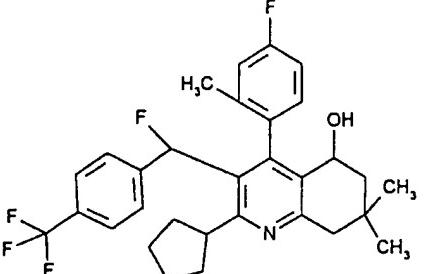
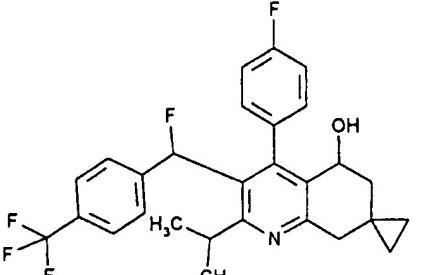
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
284		IIb	0,11 PE/EE (4:1)
285		Isomer II	0,21 PE/EE (9:1)
286		Diastereomer I	0,16 Tol/EE (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
287		Diastereomer 2	0,4 Tol/EE (9:1)
288		Diastereomer 1	0,59 Tol/EE (9:1)
289		Diastereomer 2	0,67 Tol/EE (9:1)

50

55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
290		Diastereomer 1	0,22 Cyclohex/EE (9:1)
291		Diastereomer 2	0,15 Cyclohex/THF (9:1)
292		Diastereomer B-2	0,18 PE/EE (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
293		Diastereomer B-1	0,25 PE/EE (9:1)
294		Diastereomer A-1/2	0,26 PE/EE (9:1)
295		Diastereomer 1	0,31 Cyclohex/THF (9:1)

5

10

15

20

25

30

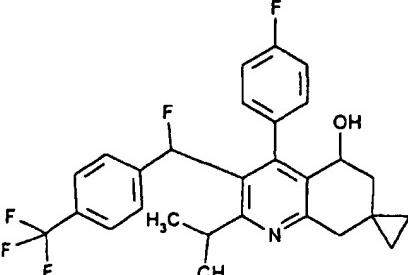
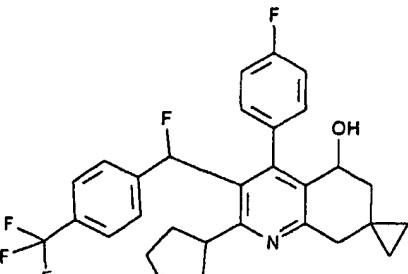
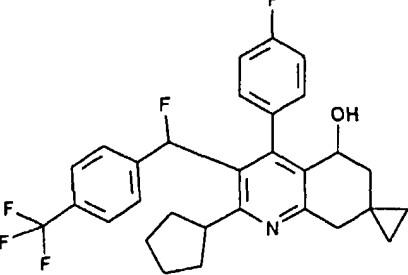
35

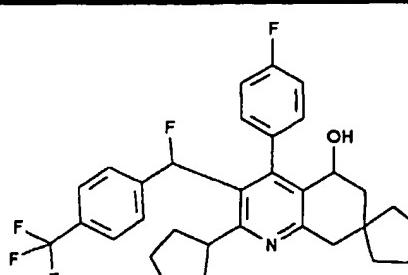
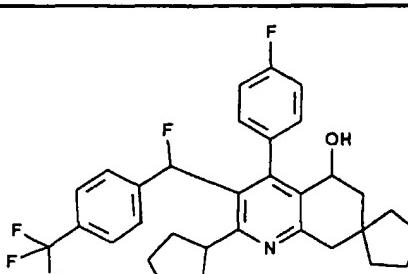
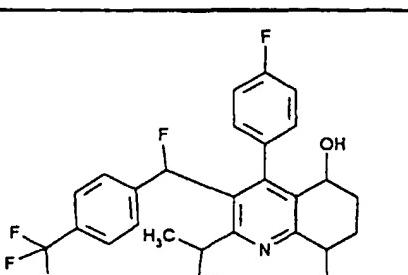
40

45

50

55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
296		Diastereomer 2	0,23 Cyclohex/THF (9:1)
297		Diastereomer 1	0,355 Cyclohex/THF (9:1)
298		Diastereomer 2	0,29 Cyclohex/THF (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 299		Enantiomer I aus Bsp.-Nr. 270	0,66 Toluol/EE (9:1)
10 20 30 300		Enantiomer II aus Bsp.- Nr. 270	0,60 Tol/EE (9:1)
35 40 45 50 301		Diastereomer 1	0,33 Cy/EE (8:2)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20 25 30 35 40 45	<p>302</p> <p>303</p>	<p>Diastereomer 2</p>	<p>0,28 Cy/EE (8:2)</p> <p>0,25 EE</p>

50

55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20 25 30 35 40 45	<p>304</p> <p>The structure shows a chromene core with a 4-fluorophenyl group at position 4 and a 2-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group at position 6. There is a hydroxyl group at position 3 and a nitro group at position 7. The nitrogen atom is part of a 1,2-dihydro-1<i>N</i>-azido-1<i>N</i>-oxide group.</p>	Diastereomer 3	0,2 Cy/EE (8:2)
305	<p>The structure shows a chromene core with a 4-fluorophenyl group at position 4 and a 2-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl group at position 6. There is a hydroxyl group at position 3 and a phenylsulfone group at position 7.</p>	Diastereo- merengemisc h	0,37 Cy/EE (8:2)

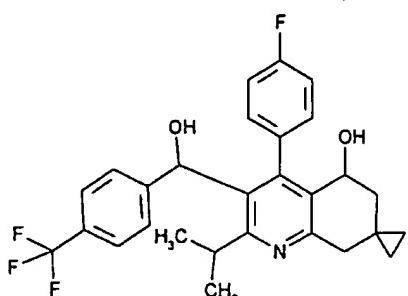
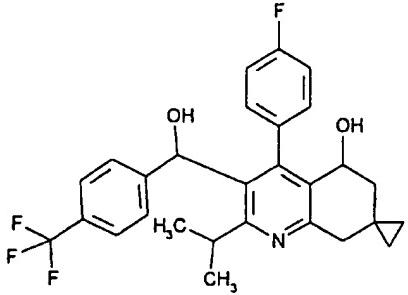
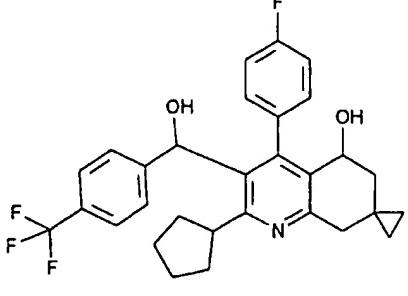
50

55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15 20 25 30 35 40 45	<p>306</p>	Racemat	0,25 Cy/EE (8:2)
307	<p>307</p>	Diastereomer 2	0,2 Cy/EE (6:4)

50

55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 308		Diastereomer 2	0,56 Cyclohex/THF (7:3)
10 309		Diastereomer 1	0,43 Cyclohex/THF (7:3)
15 310		Diastereomer 1	0,485 Cyclohex/THF (7:3)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
311		Diastereomer 2	0,60 Cyclohex/THF (7:3)
312		Enantiomer I aus Bsp.-Nr. 296	0,29 Cyclohex/THF (7:3)
313		Enantiomer II aus Bsp.-Nr. 296	0,25 Cyclohex/THF (9:1))

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
314		Diastereomer 1	0,57 Tol/EE (9:1)
315		Diastereomer 2	0,59 Tol/EE (9:1)
316		Enantiomer I aus Bsp.-Nr. 289	0,75 Tol/EE (9:1)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

35

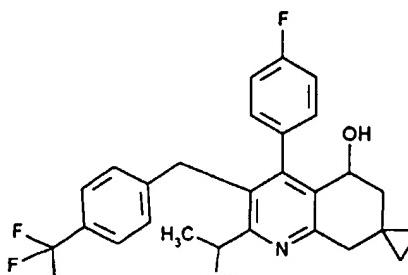
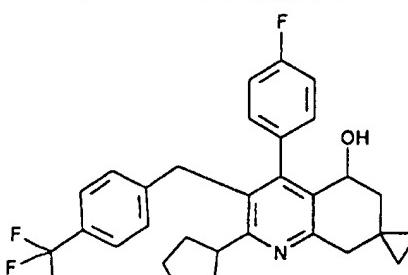
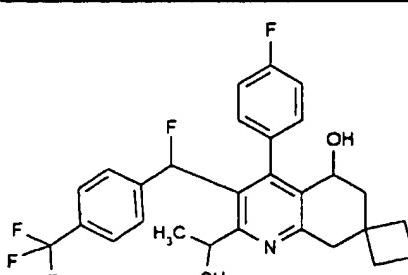
40

45

50

55

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
317		Enantiomer II aus Bsp.-Nr. 289	0,60 Tol/EE (9:1)
318		Enantiomer I aus Bsp.-Nr. 298	0,33 Cyclohex/THF (9:1)
319		Enantiomer II aus Bsp.-Nr. 298	0,29 Cyclohex/THF (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 320		Isomer aus Bsp.-Nr. 295	0,45 Tol/EE (9:1)
10 321		Isomer aus Bsp.-Nr. 297	0,53 Tol/EE (9:1)
15 322		Diastereomer A	Lichrosorb Si60:4.89 n-Hep- tan:Ethanol (99,4/0,6)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f Wert
323		Diastereomer B	Lichrosorb Si60:5,106 n-Heptan:Etha- nol (99,4/0,6)
324		Diastereomer A	Lichrosorb Si60:5,877 n-Heptan-Etha- nol (99,7/0,3)
325		Diastereomer B	Lichrosorb Si60: n-Heptan:Etha- nol (99,7/0,3)
326		Diastereomer A	0,15 Tol/EE (9:1)

5

10

15

20

25

30

35

40

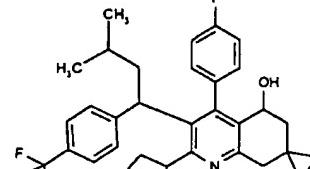
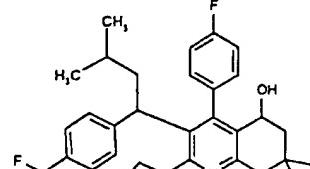
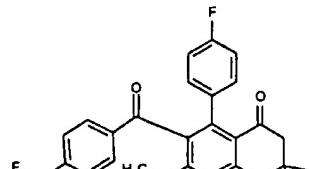
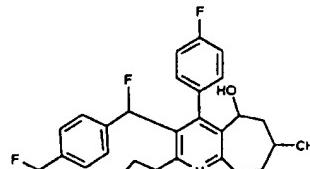
45

50

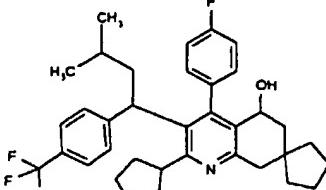
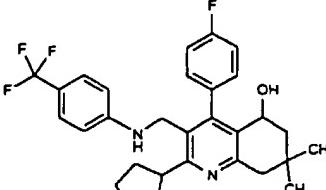
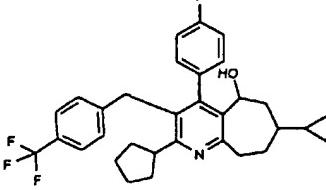
55

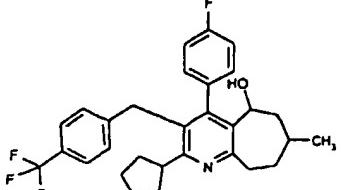
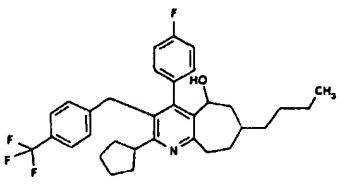
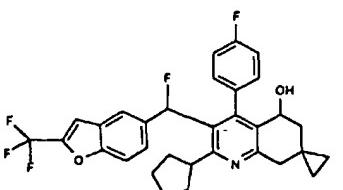
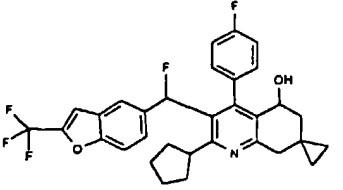
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 327		Diastereomer B	0,35 Cyclohex/THF (7:3)
10 328		Enantiomer B 1	Chiral AD:8,096 n-Hep- tan:2-Propanol (98,5/1,5)
15 329		Enantiomer B 2	Chiral AD:10,037 n-Hep- tan:2-Propanol (98,5/1,5)
20 330		Diastereomer A	Lichrosorb Si60:6,780 n-Heptan:Di- ethylether (90/10)
25			
30			
35			
40			
45			
50			

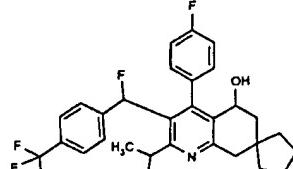
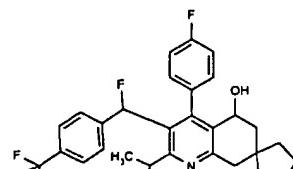
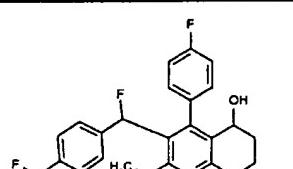
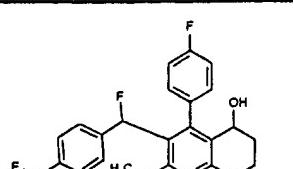
Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 331		Diastereomer B	Lichrospher Si100:12,655 n-Heptan/Ethanol (97:3)
10 332		Racemate	0,58 Tol/EE (9:1)
15 333		R,S-Isomer	0,34 Tol/EE (9:1)
20 334		R,S-Isomer	0,42 Tol/EE (9:1)
25			
30 335			
35			
40 336			
45			
50 337			
55			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 335		Isomer 1	0,56 Tol/EE (9:1)
10 336		Isomer 2	0,6 Tol/EE (9:1)
15 337			0,42 Tol/EE (9:1)
20 338		Gemisch von Diastereomeren RS	0,36 Cy/EE 8:2
25			
30 35			
40			
45 50			
55			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f Wert
339		Gemisch von Diastereomeren RS	0,45 Cy/EE 8:2
340			0,57 Tol/EE (9:1)
341		Enantiomer 1	0,33 Cyclohex/EE (9:1)
342		Enantiomer 2	0,36 Cyclohex/EE (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 343		Isomerengemisch	0,69 Tol/EE (9:1)
10 344			
15 345		Gemisch von Diastereomeren RS	0,20 Cy/EE (9:1)
20 346		Gemisch von Diastereomeren RS	0,38 Cy:EE (8:2)
25			
30 345			
35			
40 346			
45			
50			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 347		Gemisch von Diastereomeren RS	0,18 Cy/EE (9:1)
10 348		Gemisch von Diastereomeren RS	0,19 Cy/EE (9:1)
15 349		Diastereomer A	Lichrosorb Si60:4,641 n-Heptan:Di- ethylether (80/20)
20 350		Diastereomer B	Lichrosorb Si60:5,363 n-Heptan:Di- ethylether (80/20)
25			
30			
35			
40			
45			
50			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f Wert
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	   	Enantiomer A Enantiomer B	Chiraldak AD:15,76 n-Hep- tan:2-Propanol (99/1) Chiraldak AD:25,57 n-Hep- tan:2-Propanol (99/1) 0,17 EE:EtOH (9:1) 0,18 EE:EtOH (9:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 10 15	355 		0,39 Cy:EE (8:2)
20 25 30	356 		0,42 Cy:EE (8:2)
35 40	357 		0,94 Cyclohex/EE (8,5:1,5)
45 50 55	358 	Diastereomer B	Lichrosorb Si60:1,737 n-Heptan:Etha- nol (98,5/1,5)

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f -Wert
5 359		Diastereomer A	Lichrosorb Si60:2,443 n-Heptan:Etha- nol (98:2)
10 360		Enantiomer 1	Chiracel AD:6,212 n-Hep- tan:2-Propanol (98/2)
15 361		Enantiomer 2	Chiracel AD:7,062 n-Hep- tan:2-Propanol (98/2)
20 362		Racemat	Gromsil ODSB:6,232 0,01 m H ₃ PO ₄ 10 % Aceto- nitril (Gradient)
25			
30			
35			
40			
45			
50			

Bsp.-Nr.	Struktur	Isomer	R _f Wert
5 10 15	363 		0,42 Cy:EE (8:2)
20 25	364 		0,25 CH ₂ Cl ₂
30 35	365 		Lichrosorb Si60:7,00 n-Heptan:Di- ethylether (85/15)
40 45 50	366 		Lichrosorb Si60:6,858 n-Heptan:Di- ethylether (85/15)

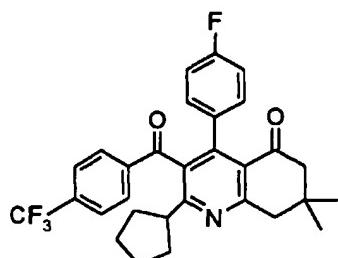
Beispiel 367

2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6*H*-chinolin-5-on

5

10

15



843 g 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on wurden mit 7021,3 g Braunstein (aktiviert) in 28 l Methylenechlorid innerhalb einer Stunde bei Raumtemperatur zum Pyridin oxidiert. Nach dem Abtrennen des Braunsteins und Abdestillieren des Methylenchlorids wurde aus Petrolether umkristallisiert. Es resultierten 618 g Kristalle mit einer Reinheit von 99,3 % nach HPLC. Aus der Mutterlauge der Kristallisation konnten durch Chromatographie an Kieselgel, mit Toluol/Essigester 4:1, weitere 168 g mit gleicher Qualität erhalten werden.

25

Schmelzpunkt: 186°C.

DC: $R_f = 0,8$ (Toluol/Essigester 4:1)

Beispiel 368

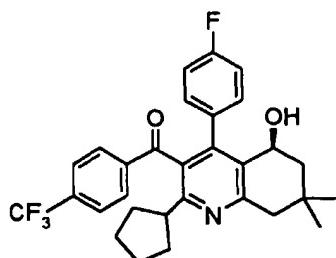
30

[2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

35

40

45



625,3 g 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorphenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6*H*-chinolin-5-on wurden in 6 l Tetrahydrofuran mit 56,4 g 1*R*,2*S*-Aminoindanol und 800 g Borandiethylanilin-Komplex bei 0°C bis -5°C reduziert. Quench der Reaktion erfolgte nach etwa 20 Stunden mit 500 ml 1,2-Ethandiol. Das Tetrahydrofuran wurde abdestilliert, das resultierende Öl in Essigester aufgenommen und die organische Phase nach dem Waschen mit 2N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde heiß aus Cyclohexan umkristallisiert. Es resultierten insgesamt 574 g farblose Kristalle mit einer Reinheit von 99,4 % nach HPLC (e.e. 97,4 %).

55

Schmelzpunkt: 114°C.

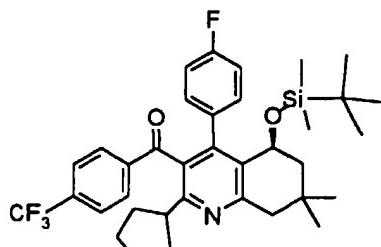
DC: $R_f = 0,2$ (Petrolether/Essigester 9:1)

Beispiel 369

[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanon

5

10



15

20 a) 574 g [2-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-3-yl]-(4-trifluormethyl-phenyl)-methanon und 522 ml Lutidin gelöst in 5,4 l Toluol wurden bei -5°C bis Raumtemperatur mit einer Mischung aus 593,2 g tert-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat und 1 l Toluol innerhalb von 2,5 Stunden umgesetzt. Die Reaktion wurde mit 10 %iger wässriger Ammonchloridlösung gequencht, die organische Phase mit 0,1 N Salzsäure und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Es resultierten insgesamt 633 g farblose Kristalle mit einer Reinheit von 99,2 % nach HPLC (e.e. 98,7 %).

25

Schmelzpunkt: 108°C.

DC: R_f = 0,8 (Petrolether/Essigester 9:1)

30

b) Zu 50 mg syn- und 50 mg anti-[5(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methanol gelöst in 2 ml Dichlormethan wurden portionsweise 320 mg Mangandioxid (Merck Best.-Nr. 805958, 90 %, gefällt, aktiv) hinzugegeben und 7 h gerührt. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand direkt auf eine Flash-Kieselgelsäule aufgetragen. Die Chromatographie mit Petrolether / Essigester 15:1 ergab 93 mg des Produkts.

35

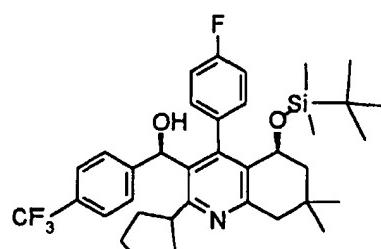
DC: R_f = 0,6 (Petrolether / Essigester 9:1)**Beispiel 370**

40

[5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-(4-trifluormethylphenyl)-methanol

45

50



55

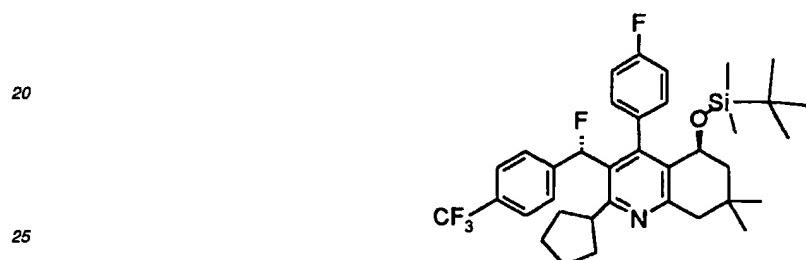
Zu 9 g [5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-

(4-trifluormethylphenyl)-methanon gelöst in 60 ml Toluol wurden 16,5 ml Natriumbis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminatlösung (65 %ig in Toluol) getropft. Die Reaktion wurde nach 3,5 Stunden mit Methanol gequencht, mit Essigester extrahiert und die organische Phase mit Kalium-Natriumtartratlösung und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert. Es resultierten insgesamt 4,8 g farblose Kristalle mit einer Reinheit von 99,4 % nach HPLC (e.e. 99,0 %). Aus der Mutterlauge der Kristallisation konnten durch Chromatographie an Kieselgel, mit Petrolether/Essigester 9:1, weitere 1,8 g mit gleicher Qualität erhalten werden.

Schmelzpunkt: 142°C.
DC: $R_f = 0,5$ (Petrolether/Essigester 9:1)

Beispiel 371

5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-
15 5,6,7,8-tetrahydrochinolin



30 Zu 3,8 g [5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yI]- (4-trifluormethylphenyl)-methanol gelöst in 37,8 ml Toluol wurden bei -5°C 1,46 g Diethylaminoschwefeltrifluorid gelöst in 10 ml Toluol getropft. Die Reaktion wurde nach 30 Minuten mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gequencht und die organische Phase nochmals mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Es resultierten insgesamt 3,33 g farblose Kristalle mit einer Reinheit von 99,4 % nach HPLC. Aus der Mutterlauge der Kristallisation konnten durch Chromatographie an Kieselgel, mit Petrolether/ Essigester 10:1, weitere 0,26 g mit gleicher Qualität erhalten werden.

40 Schmelzpunkt: 128°C.
DC: $R_f = 0,8$ (Petrolether/Essigester 9:1)

45

50

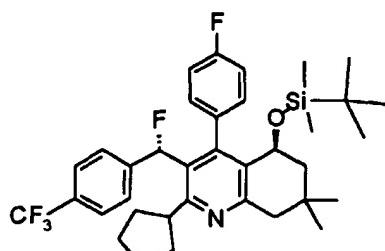
55

Beispiel 372

5-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin

5

10



15

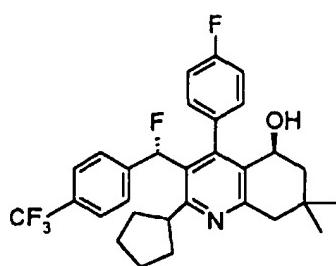
20 2 g [5-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-
 (4-trifluormethylphenyl)-methanol und 2,14 ml N,N-Diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluorpropylamin wurden unter Argon in 25
 ml Toluol 18 Stunden bei 60°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Eingießen in gesättigte Natriumhydrogencarbo-
 natlösung, Abtrennen der organischen Phase, erneute Extraktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung,
 Trocknen und Einengen im Vakuum. Der Rückstand wurde aus heißem Ethanol umkristallisiert und ergab nach dem
 25 Trocknen 1,3 g farblose Kristalle mit einer Reinheit von 99,4 % nach HPLC. Aus der Mutterlauge der Kristallisation
 konnten durch Chromatographie an Kieselgel, mit Petrolether/Essigester 10:1, weitere 0,3 g mit gleicher Qualität erhal-
 ten werden.

Beispiel 373

30

2-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol

35



40

45

110 g 5-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7,7-
 dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin wurden in einer Mischung aus 913 ml 5 N Salzsäure, 1364 ml Methanol und 902 ml
 50 Tetrahydrofuran 2 Stunden bei 40°C gerührt. Aufarbeitung erfolgte durch Eingießen in gesättigte wäßrige Natriumhy-
 drogencarbonatlösung und Extraktion mit Essigester. Die organischen Phasen wurden nach erneutem Waschen mit
 gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im
 Vakuum wurde der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Nach dem Trocknen im Ölumpenvakuum resultierten
 insgesamt 71,1 g farblose Kristalle mit einer Reinheit von 99,4 % nach HPLC (e.e. 99,5 %). Aus der Mutterlauge der
 55 Kristallisation konnten durch Chromatographie an Kieselgel, mit Petrolether/Essigester 7:1, weitere 10,8 g mit gleicher
 Qualität erhalten werden.

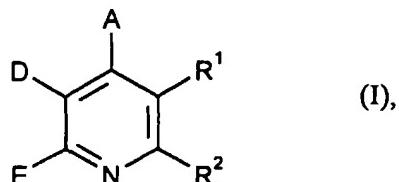
Schmelzpunkt: 140°C.

DC: R_f = 0,2 (Petrolether/Essigester 9:1)

Patentansprüche

1. Cycloalkanopyridinen der allgemeinen Formel (I)

5



10

15 in welcher

A

für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Nitro, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel -NR³R⁴ substituiert sind,
worin

20

R³ und R⁴

25

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

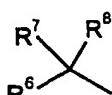
30

D

für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Phenyl, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

für einen Rest der Formel
R⁵—L—.

35



40

oder R⁹—T—V—X—

steht,

worin

45

R⁵, R⁶ und R⁹

unabhängig voneinander Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

50

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten oder einen 5- bis 7-gliedrigen, gegebenenfalls benzokondensierten, gesättigten oder ungesättigten, mono-, bi- oder tricyclischen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten,

wobei die Cyclen, gegebenenfalls, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die N-Funktion, bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkythio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, durch Aryl oder Trifluormethyl substituiertes Aryl mit 6 jeweils bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen, gegebenenfalls benzokondensierten, aromatischen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind,

55

und/oder durch eine Gruppe der Formel -OR¹⁰, -SR¹¹, -SO₂R¹² oder -

EP 0 818 448 A1

NR¹³R¹⁴ substituiert sind,
worin

5 R¹⁰, R¹¹ und R¹²

unabhängig voneinander Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten,
das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Halogen
oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen substituiert ist,

10 R¹³ und R¹⁴

gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³
und R⁴ haben,
oder

15 R⁵ und/oder R⁶

einen Rest der Formel



20

bedeuten,

25 R⁷

Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
und

30 R⁸

Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy,
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 6 Koh-
lenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet
worin

35 R¹⁵ und R¹⁶

gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³
und R⁴ haben,
oder

40 R⁷ und R⁸

gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷ bilden,
worin

45 R¹⁷

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit
jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

50 L

eine geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils
bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach
durch Hydroxy substituiert sind,

55 T und X

gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alky-
lenkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

50 T oder X

eine Bindung bedeuten,

V

für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine -NR¹⁸-Gruppe steht,
worin

55 R¹⁸

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlen-
stoffatomen oder Phenyl bedeutet,

E

für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges

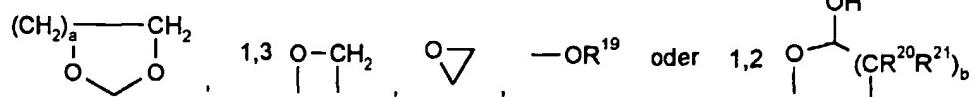
oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

5

 R^1 und R^2

gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkenenkette mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder durch einen Rest der Formel

10



15

substituiert sein muß,
worin

20

 a und b

gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

25

 R^{19}

Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann, und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR²² substituiert ist,
worin

30

 R^{22}

geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
oder

35

 R^{19}

geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder
geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und 9 Fluoratomen bedeutet,

40

 R^{20} und R^{21}

gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

45

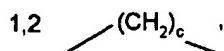
 R^{20} und R^{21}

gemeinsam einen 3 bis 6-gliedrigen Carbocyclus bilden,
und, gegebenenfalls auch geminal, die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls bis zu 6-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Hydroxy, Nitril, Halogen, Carboxyl, Nitro, Azido, Cyano, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch geradkettiges oder verzweigtes Alcoxycarbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Oxyacyl oder Carboxyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,
und/oder die gebildeten Carbocyclen, auch geminal, gegebenenfalls bis zu

EP 0 818 448 A1

5-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind, und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

5



10

-SO₂-C₆H₅, -(CO)_d-NR²³R²⁴ oder =O

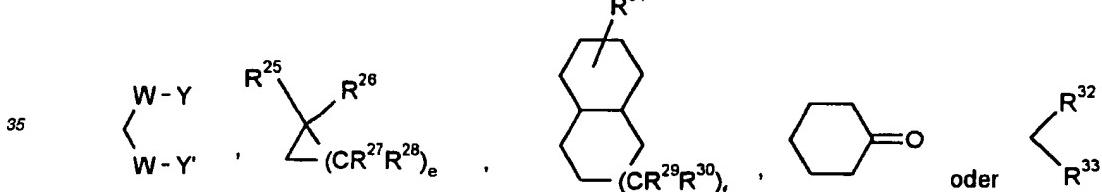
15 substituiert sind,
worin

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

20 d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25 R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Phenyl oder Nitro substituiert ist, und/oder die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel

30



40 substituiert sind,
worin

W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

45 Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 6-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkykkette bilden,

e eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

50 f eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

55 R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Halogen oder geradketiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

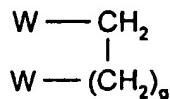
R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkykkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,

EP 0 818 448 A1

oder

R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ jeweils gemeinsam einen Rest der Formel

5



10

bilden,
worin

15

W die oben angegebene Bedeutung hat,
g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

20

R³² und R³³ gemeinsam einen 3- bis 7-gliedrigen Heterocyclo-
stoffs oder Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel SO, SO₂ oder -NR³⁴
enthält,
worin

25

R³⁴ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
und deren Salze und N-Oxide, mit Ausnahme von 5(6H)-Quinolone,3-benzoyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-phenyl.

30

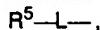
2. Cycloalkano-pyridine der Formel nach Anspruch 1,
in welcher

35

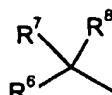
A für Naphthyl oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder
verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Amino, Hydroxy, Trifluormethyl,
Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, oder Alkoxy mit
jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

40

D für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder
für einen Rest der Formel



45



50

oder R⁹-T-V-X-
steht,
worin

55

R⁵, R⁶ und R⁹ unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeu-
ten, oder
Phenyl, Napthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyrrolidinyl, Indo-
lyl, Morpholinyl, Imidazolyl, Benzothiazolyl, Phenoxathiin-2-yl, Benzoxazo-
lyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeuten,
wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach im Fall der stickstoffhaltigen
Ringe auch über die N-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor,

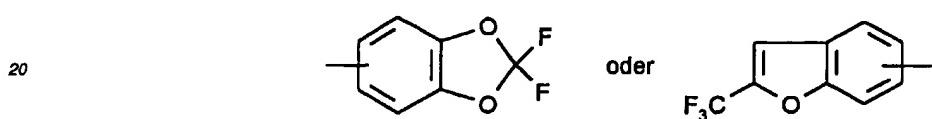
EP 0 818 448 A1

Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkyl, Alkylothio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzoxathiazolyl oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Phenyl substituiert sind,

5 und/oder durch eine Gruppe der Formel -OR¹⁰, -SR¹¹ oder -SO₂R¹² substituiert sind,
worin

10 R¹⁰, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
oder

15 R⁵ und/oder R⁶ einen Rest der Formel



25 bedeuten,

R⁷ Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet,
und

30 R⁸ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit bis zu jeweils 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet,
worin

35 R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

40 R⁷ und R⁸ gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷ bilden,
worin

R¹⁷ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

45 L eine geradkettige oder verzweigte Alkenyl- oder Alkenyen-Kette mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

50 T und X gleich oder verschieden sind und eine geradkettige oder verzweigte Alkenylkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

T oder X eine Bindung bedeuten,

55 V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Gruppe der Formel -NR¹⁸-
steht,
worin

EP 0 818 448 A1

R¹⁸

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

E

5

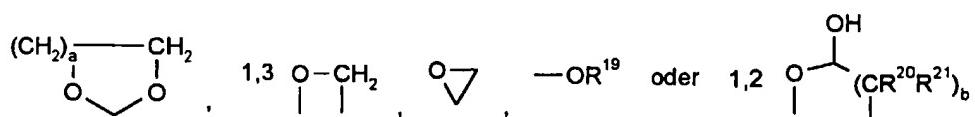
für Cyclopropyl, -butyl, -pentyl, -hexyl oder -heptyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, -butyl, -hexyl, -pentyl, -heptyl oder durch Hydroxy substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Trifluormethyl substituiert ist,

10

R¹ und R²

gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carboxylgruppe und/oder durch einen Rest der Formel

15



20

substituiert sein muß,
worin

25

a und b

gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

R¹⁹

Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

30

und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR²² substituiert ist,
worin

35

R²²

geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

40

oder

R¹⁹

geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder

45

geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

50

R²⁰ und R²¹

gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

55

R²⁰ und R²¹

gemeinsam einen Cyclpropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylring bilden,
und die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch germinal, durch Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl, Alkoxy oder Alkylothio

EP 0 818 448 A1

5 mit jeweils bis ca. 5 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyloxy, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Oxyacyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,
 10 und/oder die gebildeten Carbocyclen, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind, und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

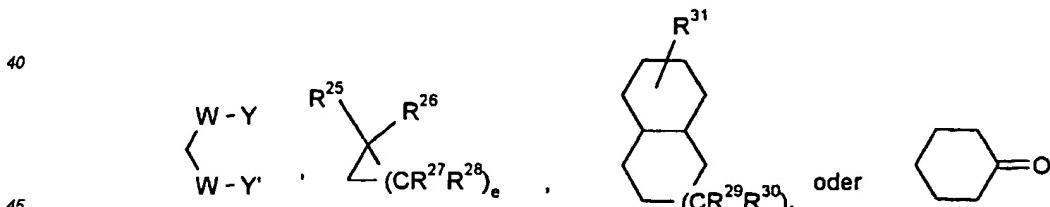


25 substituiert sind,
worin

c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

30 R²³ und R²⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder Trifluormethyl substituiert ist, und/oder die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel



40 substituiert sind,
worin

45 W entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

50 Y und Y' gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylkette bilden,

55 e eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

EP 0 818 448 A1

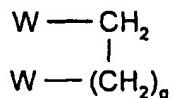
f

eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ und R³¹ 5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten
oder

R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ 10 jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden oder

R²⁵ und R²⁶ oder R²⁷ und R²⁸ 15 jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



20 bilden,
worin

W die oben angegebene Bedeutung hat,

25 g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

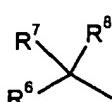
und deren Salze und N-Oxide mit Ausnahme von 5(6H)-Quinolone,3-benzoyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-phenyl.

3. Cycloalkano-pyridine der Formel nach Anspruch 1,

30 in welcher

A 35 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

D 40 für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Nitro, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, oder für einen Rest der Formel R⁵—L—,



45 oder R⁹—T—V—X—
steht,
worin

R⁵, R⁶ und R⁹ 50 unabhängig voneinander Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet, oder

Phenyl, Napthyl, Pyridyl, Tetrazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Phenoxathiin-2-yl, Indolyl, Imidazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Furyl, Chinolyl oder Purin-8-yl bedeutet,
wobei die Cyclen, gegebenenfalls bis zu 3-fach, im Fall der stickstoffhaltigen Ringe auch über die H-Funktion, gleich oder verschieden durch Fluor,

EP 0 818 448 A1

Chlor, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Carboxyl, Trifluormethoxy, geradketiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Triazolyl, Tetrazolyl, Benzothiazolyl, Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Phenyl substituiert sind
 und/oder durch eine Gruppe der Formel -OR¹⁰, -SR¹¹ oder -SO₂R¹² substituiert sind,
 worin

5

10 R¹⁰, R¹¹ und R¹²

gleich oder verschieden sind und Phenyl bedeuten, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Phenyl, Fluor, Chlor oder durch geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
 oder

15

R⁵ und/oder R⁶

einen Rest der Formel

20



25

bedeuten,

R⁷

Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
 und

30

R⁸

Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, oder geradketiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet,
 worin

35

R¹⁵ und R¹⁶

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 oder

40

R⁷ und R⁸

gemeinsam einen Rest der Formel =O oder =NR¹⁷ bilden,
 worin

R¹⁷

Wasserstoff oder geradketiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

45

L

eine geradketige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylen-Kette mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy substituiert sind,

50

T und X

gleich oder verschieden sind und eine geradketige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 oder

T oder X

eine Bindung bedeuten,

55

V

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Gruppe der Formel -NR¹⁸ steht,
 worin

EP 0 818 448 A1

18 R¹⁸

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

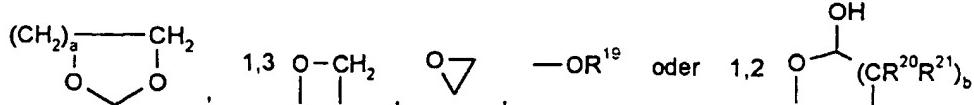
5 E

für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10 R¹ und R²

gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkenkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bilden, die durch eine Carbonylgruppe und/oder einen Rest der Formel

15



20

substituiert sein muß,
worin

a und b

gleich oder verschieden sind und eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten,

25 R¹⁹

Wasserstoff Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Silylalkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch Phenyl oder Tetrazol substituiertes Phenyl substituiert sein kann, und Alkyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -OR²² substituiert ist,
worin

30

R²²

geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
oder

35 R¹⁹

geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen oder Benzoyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Nitro oder Trifluormethoxy substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Fluoracyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

40

R²⁰ und R²¹

gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

45

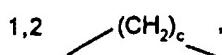
R²⁰ und R²¹

gemeinsam einen Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexyrring bilden, und die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Fluor, Hydroxyl, Trifluormethyl, Nitril, Carboxyl, Azido, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxyl, Benzyl-

EP 0 818 448 A1

5 Ixoxy, Trifluormethyl, Benzoyl, Methoxy, Oxyacetyl und/oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann, und/oder die gebildeten Carbocyclen, auch geminal, gegebenenfalls bis zu 4-fach gleich oder verschieden, durch Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch Fluor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind, und/oder gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

10



15

-SO₂-C₆H₅, -(CO)_d-NR²³R²⁴ oder =O

20

substituiert sind,
worin

c

eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

d

eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25

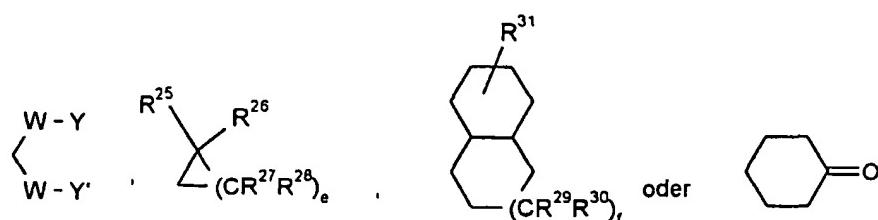
R²³ und R²⁴

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

30

und/oder die gebildeten Carbocyclen gegebenenfalls durch einen spiro-verknüpften Rest der Formel

35



40

substituiert sind,
worin

45

W

entweder ein Sauerstoff oder ein Schwefelatom bedeutet,

50

Y und Y'

gemeinsam eine 2- bis 6-gliedrige geradkettige oder verzweigte Alkylkette bilden,

e

eine Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet,

f

eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

55

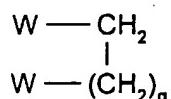
R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ und R³¹

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Trifluormethyl, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

5 R^{25} und R^{26} oder R^{27} und R^{28} jeweils gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bilden,
oder

10 R^{25} und R^{26} oder R^{27} und R^{28} jeweils gemeinsam einen Rest der Formel



15 bilden,
worin

W die oben angegebene Bedeutung hat,

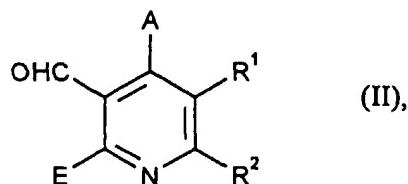
20 g eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 bedeutet,

und deren Salze und N-Oxide, mit Ausnahme von 5(6H)-Quinolone, 3-benzoyl-7,8-dihydro-2,7,7-trimethyl-4-phenyl.

25 4. Cycloalkano-pyridine nach Anspruch 1 bis 3 als Arzneimittel.

5. Verfahren zur Herstellung von Cycloalkano-pyridinen nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] im Fall D \neq Aryl, Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

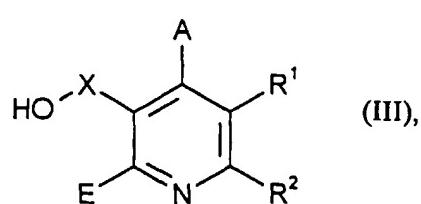


35 in welcher

A, E, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

40 mit metallorganischen Reagenzien im Sinne einer Grignard-, Wittig- oder Li-organische-Reaktion den Substituenten D in inerten Lösemitteln synthetisiert,
oder im Fall, daß D für den Rest der Formel R⁹-T-V-X steht, in welcher V ein Sauerstoffatom bedeutet,

[B] entweder Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



55

in welcher

A, E, X, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

5 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



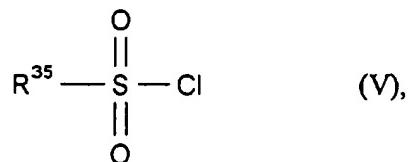
in welcher

10 R⁹ und T die oben angegebene Bedeutung haben,
und

15 Z für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht,

20 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und/oder Hilfsstoffs umsetzt,
oder

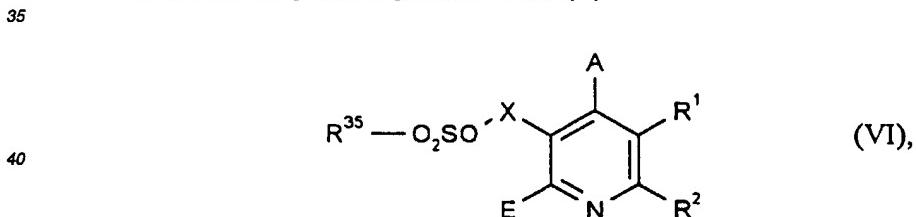
25 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (III) zunächst durch Umsetzungen mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



30 in welcher

35 R³⁵ für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



45 in welcher

A, E, X, R¹, R² und R³⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



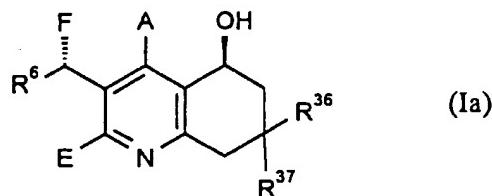
in welcher

55 R⁹, T und V die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet,
oder

[D] im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

5

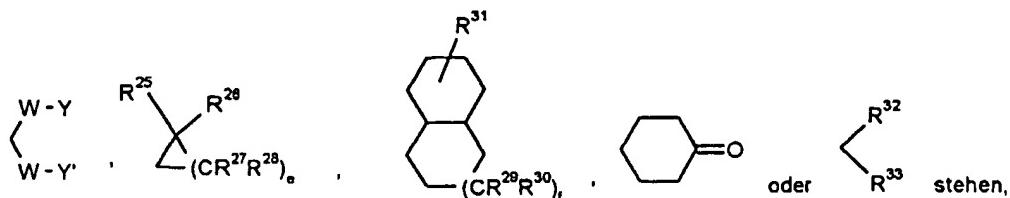


10

in welcher

- 15 A und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,
- R³⁶ und R³⁷ gleich oder verschieden sind und
für Trifluormethyl, Halogen, Nitro, Azido, Cyano, Cycloalkyl oder Cycloalkyloxy mit jeweils 3 bis
20 7 Kohlenstoffatomen stehen, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl, Alkoxy
oder Alkylothio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, oder
für Phenyl, Benzoyl, Thiophenyl oder Sulfonylbenzyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls
durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro substituiert sind, oder
- 25 R³⁵ und R³⁶ für einen der oben aufgeführten spiro-verknüpften Reste der Formel

30



35

worin

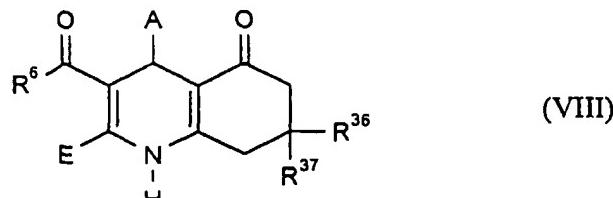
40

- W, Y, Y'; R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, e, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³² und R³³ die oben angegebene Bedeutung haben,

Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

45

50



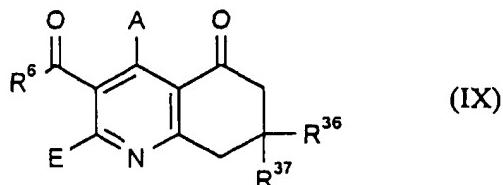
55

in welcher

- R⁶, R³⁶, R³⁷, A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

5



10

in welcher

15

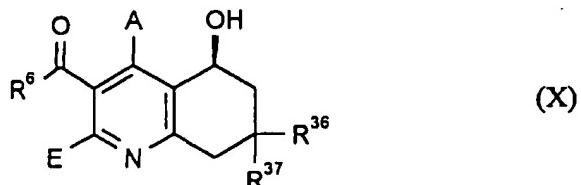
R^6 , R^{36} , R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

oxidiert,

diese in einem nächsten Schritt durch eine asymmetrische Reduktion zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

20

25



30

in welcher

35

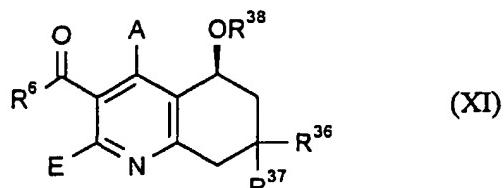
R^6 , R^{36} , R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

diese dann durch die Einführung einer Hydroxyschutzgruppe die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

40

45



in welcher

50

R^6 , R^{36} , R^{37} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

und

55

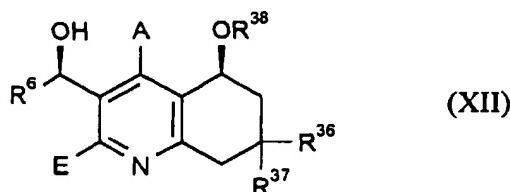
R^{38} für eine Hydroxyschutzgruppe, vorzugsweise für einen Rest der Formel $-SiR^{39}R^{40}R^{41}$ steht,
worin

R^{39} , R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und C₁-C₄-Alkyl bedeuten,

überführt,
aus diesem in einem Folgeschritt durch diastereoselektive Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

5

10



15

in welcher

R^6 , R^{36} , R^{37} , R^{38} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

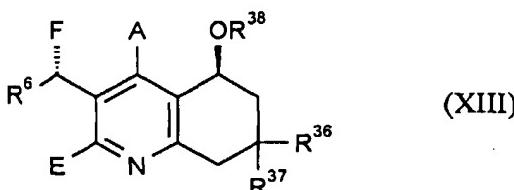
herstellt,

20

und anschließend durch Einführung des Fluorsubstituenten mit Fluorierungsreagentien und SF_4 -Derivaten die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

25

30



in welcher

35

R^6 , R^{36} , R^{37} , R^{38} , A und E die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

und anschließend die Hydroxyschutzgruppe nach üblichen Methoden abspaltet,
und gegebenenfalls die unter D, E und/oder R^1 und R^2 aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden,
variiert oder einführt.

40

6. Arzneimittel enthaltend mindestens ein Cycloalkano-pyridin nach Anspruch 1 bis 3 sowie pharmakologisch verträgliche Formulierungshilfsmittel.

45

7. Arzneimittel nach Anspruch 6 und 7 zur Behandlung von Arteriosklerose und Dyslipidämie.

8. Verwendung von Cycloalkano-pyridinen nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.

50

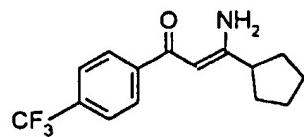
9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose, insbesondere Dyslipidämien.

10. Zwischenprodukte der Reihe:

a) 3-Amino-3-cyclopentyl-1-(4-trifluormethylphenyl)-propenon der Formel

55

5

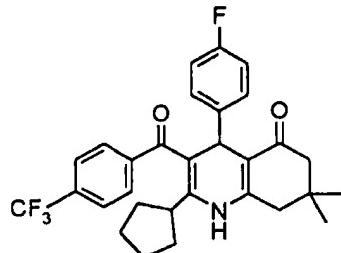


10

b) 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-4,6,7,8-tetrahydro-1*H*-chinolin-5-on der Formel

15

20



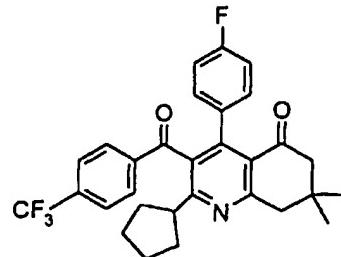
25

30

c) 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-3-(4-trifluormethylbenzoyl)-7,8-dihydro-6*H*-chinolin-5-on der Formel

35

40



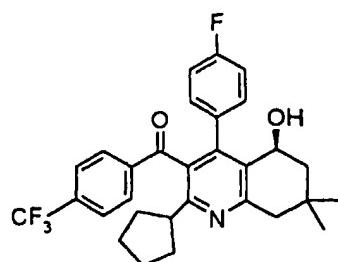
45

d) [2-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]- (4-trifluormethylphenyl)-methanon der Formel

50

55

5



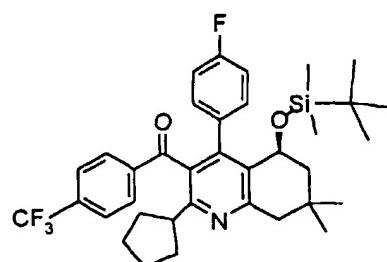
10

15

e) [5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-[4-trifluormethylphenyl]-methanol der Formel

20

25



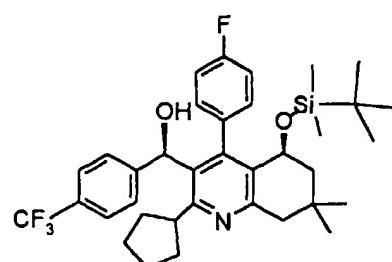
30

35

f) [5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl]-[4-trifluormethylphenyl]-methanol der Formel

40

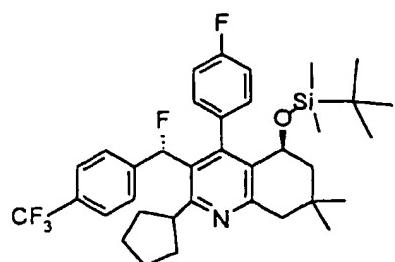
45



50

55

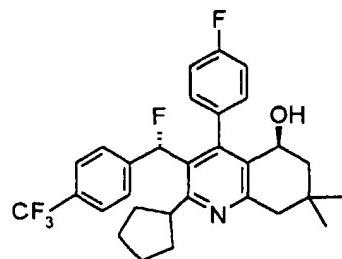
g) 5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluormethylphenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin der Formel



5

10

11. 2-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-3-[fluor-(4-trifluoromethylphenyl)-methyl]-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ol nach Anspruch 1 der Formel



20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 97 11 0275

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A,D	EP 0 325 130 A (BAYER AG) 26.Juli 1989 ---	1-11	C07D215/20 C07D221/04 A61K31/435
A	EP 0 304 063 A (NISSAN CHEMICAL IND LTD) 22.Februar 1989 ---	1-11	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 93, no. 19, 10.November 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 186126, DREIMANE, A. ET AL: "Competing reactions of.beta.-dicarbonyl and.beta.- aminovinylcarbonyl compounds with aldehydes in the synthesis of hexahydroquinolines" XP002043484 * Zusammenfassung * & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. (1980), (6), 791-5 CODEN: KGSSAQ;ISSN: 0453-8234, 1980, -----	10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07D A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abechlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	14.Okttober 1997	De Jong, B	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	